



Universidad Nacional de Rosario

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Tesis de Doctorado

“ESTUDIO SOBRE EL EMPLEO DE FUENTES ALTERNATIVAS DE MATERIA PRIMA QUIRAL”

Presentada por María Betina Comba

Dirección: Dr. Rolando Spanevello

Co-dirección: Dra. María Inés Mangione

Instituto de Química Rosario (IQUIR)

Rosario, Argentina

“ESTUDIO SOBRE EL EMPLEO DE FUENTES ALTERNATIVAS DE MATERIA PRIMA QUIRAL”

María Betina Comba

Licenciada Biotecnología

Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas – U.N.R.

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctora en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Instituto de Química de Rosario dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y de la Universidad Nacional de Rosario, durante el período comprendido entre abril de 2014 y febrero de 2019, bajo la dirección del Dr. Rolando Spanevello y la co-dirección de La Dra. María Inés Mangione.

A mis padres *Guega y Andrea*, y a mi hermana *Milu*,

incondicionales siempre.

A *Lupe*, mi alegría de todos los días.

A mi *tío Pelu*, que seguramente desde donde está, ya apuntó mi tesis en la
lista de festejos por los que vamos a brindar.

Chín chín!

“La ciencia es un esfuerzo de colaboración. Los resultados combinados de varias personas que trabajan juntas es a menudo mucho más eficaz de lo que podría ser el de un científico que trabaja solo”.

John Bardeen

A los **Dres. Rolando Spanevello y María Inés Mangione**, por haberme acompañado con dedicación y cariño durante el transcurso de este trabajo de tesis. Gracias **Rolando** por tus sabios consejos y tu ayuda en todo momento, por respetar mis tiempos y acompañar siempre mis decisiones. Gracias **MIM** por tu compañía diaria en la mesada y tú oído a pie de cañón, tu paciencia infinita, y por ponerme siempre en primer lugar.

A la **Dra. Alejandra Suarez** por haberme dado la oportunidad junto con el Dr. Spanevello, de formar parte de su grupo de investigación, por tantos consejos y charlas compartidas.

Al **Dr. Ariel Sarotti**, por tenderme una mano siempre que la necesité, pero sobre todo por estos años de complicidad y risas. QMI siempre.

A los **investigadores de IQUIR del área orgánica**, especialmente a los Dres. Teodoro Kaufmann, Ernesto Mata, Dora Boggian, Carina del Piccolo, Andrea Bracca, Luciana Mendez, Silvina Pellegrinet, Agustina La Venia y Martin Riveira, por su amabilidad y consejos.

A los **CPA del Instituto**, en especial al Laboratorio de RMN (Pablo, Sergio y Fernanda) por su predisposición y paciencia; y a Guillermo Maggio por responder siempre a mis pedidos cibernéticos.

A mis compañeras y amigas, **Gabyta y Ani**, por convivir con mi temperamento y carácter en la mesada tantos años, por aguantarlo y entenderme siempre. Gracias por las millones de sesiones terapéuticas entre columna y columna, son sin duda lo mejor que me deja esta etapa, las quiero mucho!.

A mi gran familia del laboratorio: **Martu, Nico, Didi, Corchu, Florcita, Sole, Jor, Cris, Mai, Denis, Nadia, Cintia, Juli, Gri, Car y Virchu**, a quien recuerdo con el mayor de mis cariños. Gracias a todos por su compañía diaria, las charlas compartidas y por aprender a soportarme. Gracias por hacer del ambiente de trabajo un hermoso lugar. Trabajar así no tiene precio.

A **Gi y Carli**, mis amigas facultativas, por acompañarme en este camino con su valiosa amistad.

A **mis amigos de la vida**, especialmente a Vero y Dai, que sin saber exactamente qué hago, me alentaron a seguir y festejaron cada paso dado. Gracias por su cariño siempre.



Resumen	1
Publicaciones	2
Congresos	3
Abreviaturas y Símbolos	5
Capítulo I: Introducción	9
1.1. Biomasa.....	11
1.2. Compuestos quirales.....	11
1.2.1. Importancia de la quiralidad	12
1.2.2. Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros	14
1.3. Biomasa como fuente de quiralidad	19
1.3.1. Celulosa: fuente de biomasa y quiralidad	19
1.3.2. Aprovechamiento de celulosa para la obtención de productos de alto valor agregado. ..	20
1.3.3. Levoglucosenona	21
1.3.3.1. Obtención de Levoglucosenona.....	22
1.3.3.2. Levoglucosenona en la producción de compuestos quirales	23
1.3.3.3. Antecedentes del uso de Levoglucosenona en nuestro grupo de investigación	25
1.3.3.3.1. En síntesis asimétrica: Auxiliares quirales	25
1.3.3.3.2. En síntesis asimétrica: Catalizadores quirales	26
1.3.3.3. En el diseño de nuevos fármacos	28
1.4. Carbohidratos	30
Capítulo II: Objetivos	33
2.1. Objetivo general	33
2.2. Objetivos específicos	33
2.3. Metodología y planeamiento de trabajo.	34
Capítulo III	35
3.1. Estrategia sintética aplicada a la obtención de <i>Herbarumin I</i>	35
3.1.1. Material de partida quiral: Levoglucosenona	36

3.1.2. Preparación de Levoglucosenona.....	37
3.1.3. Desarrollo de intermediarios sintéticos a partir de 1	40
3.1.3.1. Síntesis alcohol alílico 2	40
3.1.3.2. Xantatos	43
3.1.3.2.1. Xantato alílico 3	45
3.1.3.2.2. Xantato alílico dihidroxilado 4	47
3.1.3.2.3. Xantato alílico diacetilado 5	50
3.1.4. Exploración de la ruta sintética hacia <i>Herbarumin I</i>	51
3.2. Exploración de la reactividad del 2-iodotioglicósido derivado de levoglucosenona. Reacciones de glicosidación	64
3.2.1. Glicósidos	64
3.2.2. Aplicaciones de los tioglicósidos.....	65
3.2.3. Propiedades y características de las reacciones de glicosidación.	66
3.2.4. Exploración de la reactividad del sistema de anillo 1,3-oxatolano-2-tiona derivado de levoglucosenona.	68
3.2.4.1. Síntesis del biciclo 1,3 oxatolano-2-tiona 12	68
3.2.4.2. Sistema 1,3 oxatolano-2-tiona 12 como donador de glicosilo.....	70
3.2.4.3. Síntesis del 2-iodo-tioglicósido 16	71
3.2.4.4. Síntesis del bencil 2-iodo-tioglicósido 17	73
3.2.4.5. Exploración de la reactividad del 2-iodo-tioglicósido 16 como donador de glicosilo.	75
3.3. Conclusiones	78
Capítulo IV	81
4.1. Introducción	81
4.1.1. Síntesis de 3-tiomanósidos. Estrategias de síntesis.....	83
4.2. Síntesis de 3-tiomanósidos derivados de levoglucosenona	84
4.2.1. Síntesis <i>cis</i> - 2,3- tiocarbonato 18	84
4.2.2. Síntesis Disulfuro tetra acetilado 22	89
4.2.3. Síntesis 3-tiomanósido 25	94
4.2.4. Síntesis tiol derivado de 25	101
4.3. Síntesis de 3-tiomanósidos derivados de material de partida análogo	107
4.3.1. D-galactopiranososa como material de partida análogo.....	108
4.3.2. Metil α -D-glucopiranosido como material de partida análogo. Primera ruta planteada. .	110

4.3.3. Metil α -D-glucopiranosido como material de partida análogo. Segunda ruta planteada.	113
4.4. Conclusiones	126
Capítulo V	130
5.1. Introducción	130
5.1.1. Estrategia sintética	132
5.1.2. Síntesis del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona 44 . Análisis de la importancia de la configuración del material de partida.	138
5.1.3. Exploración del alcance del mecanismo en dominó	143
5.1.3.1. Síntesis del alcohol alílico 51	143
5.1.3.2. Síntesis de epóxidos derivados del alcohol alílico 51	149
5.1.3.3. Síntesis xantato 62	161
5.2. Síntesis de tioazúcares derivados de material de partida análogo.	163
5.2.1. Síntesis de epóxidos derivados de metil α -D-glucopiranosido.	164
5.2.2. Síntesis de los derivados tritilados en C-6 de 63 y 64	166
5.2.3. Comprobación de la importancia de la configuración del material de partida en los compuestos 67 y 68	172
5.2.4. Evidencia experimental del mecanismo de reacción dominó para la obtención del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona.	177
5.3. Exploración de la reactividad de 43 , 44 Y 69	179
5.3.1. Exploración de la reactividad del xantato 43	179
5.3.2. Exploración de la reactividad del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona 44	182
5.3.3. Exploración de la reactividad del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona 69	184
5.4. Conclusiones	188
Conclusiones Finales	192
Parte Experimental	194
1. Materiales y métodos.	194
1.1. Condiciones generales.	194
1.2. Equipamiento para la obtención de datos físicos.	194
1.3. Cromatografías.	196
1.4. Reactivos, gases y solventes.	196
2. Síntesis y caracterización.	197
Referencias	234



La química de los hidratos de carbono se ha transformado en un significativo punto de unión entre la química orgánica, la química medicinal y la biología. Levoglucosenona es un carbohidrato generado de la pirólisis de material celulósico y constituye una unidad estructural enantioméricamente pura con un gran potencial para su transformación en diversos derivados quirales. En este trabajo de Tesis, se exploró la factibilidad de utilizar levoglucosenona como material de partida para la construcción del esqueleto carbonado de *Herbarumin I*, un potencial agente herbicida natural y en la síntesis de tioazúcares y sus posibles aplicaciones.

En el *Capítulo III* se describen los avances alcanzados en la obtención del esqueleto carbonado de *Herbarumin I* lográndose datos relevantes sobre la reactividad de los precursores obtenidos y que han permitido plantear futuras pautas a tener en cuenta para su transformación química en la estructura carbonado deseado.

En los *Capítulos IV y V* se presenta un estudio detallado de la reactividad de tioazúcares intermediarios y derivados oxiranos que han estimulado parte de este trabajo de investigación dado su interesante comportamiento químico observado y aportado datos al conocimiento científico de elevado interés teórico y experimental.

Los resultados presentados en este trabajo aportan datos experimentales que amplían el campo de aplicación de tioazúcares en síntesis orgánica y en la obtención de compuestos enantioméricamente puros de alto valor agregado.



"A domino epoxide ring opening-xanthate migration reaction. An alternative entry to thiosugars".

Comba, M.B.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.
Eur. J. Org. Chem., **2018**, 48, 6848-6856.

"Levoglucosenone and Its New Applications: Valorization of Cellulose Residues".

Comba, M. B.; Tsai, Y. h.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A.
Eur. J. Org. Chem., **2018**, 590-604.

"Synthesis of a 3-Thiomannoside"

Comba, M. B.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Spanevello, R. A.;
Giordano, E. D. V.
Org. Lett., **2016**, 18, 1748-1751.



“INNOVATIVE TRANSFORMATIONS OF BIOMASS INTO VALUE ADDED CHEMICALS”

Gabriela G. Gerosa, **María B. Comba**, Yi-hsuan Tsai, María I. Mangione, Alejandra

G. Suárez, Rolando A. Spanevello y Ariel M. Sarotti.

ACS Summer School on Green Chemistry and Sustainable Energy.

Golden, EE.UU. 2018.

“SÍNTESIS DE TIOAZÚCARES DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA”

María B. Comba, María. I. Mangione, Alejandra G. Suárez, Ariel M. Sarotti y Rolando A. Spanevello.

XXI Simposio Nacional de Química Orgánica. Sociedad Argentina de Investigación en

Química Orgánica.

Potrero de los Funes, Argentina. 2017.

“INNOVACIÓN EN EL RECICLADO DE LA FIBRA ALGODONOSA DE CEIBA SPECIOSA (PALO BORRACHO)”

Florencia Cámpora, **María B. Comba**, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Suárez

XXI Simposio Nacional de Química Orgánica. Sociedad Argentina de Investigación en

Química Orgánica.

Potrero de los Funes, Argentina. 2017.

“INNOVATIVE TRANSFORMATIONS OF BIOMASS INTO VALUE ADDED CHEMICALS”

Yi-hsuan Tsai, Gabriela G. Gerosa, **María B. Comba**, María I. Mangione, Alejandra G.

Suárez, Rolando A. Spanevello y Ariel M. Sarotti

ACS Summer School on Green Chemistry and Sustainable Energy.

Golden, EE.UU. 2017.

“INNOVACIÓN EN EL RECICLADO DE MATERIAL CELULÓSICO”.

Gabriela G. Gerosa, **María B. Comba**, Yi-hsuan Tsai, Germán F. Giri, María I. Mangione, Alejandra G.

Suárez, Rolando A. Spanevello y Ariel M. Sarotti.

Congreso IV TACA.

Buenos Aires, Argentina. 2016.

“CYCLIC THIOSUGAR DERIVATES FROM LEVOGLUCOSENONE AS PRECURSORS IN
GLYCOSYLATION CHEMISTRY”

María B. Comba, María. I. Mangione, Alejandra G. Suárez, Ariel M. Sarotti y Rolando A. Spanevello.

2º Simposio Argentino de Glicobiología (GlycoAr)

Villa General Belgrano, Córdoba. 2016.

“QUÍMICA VERDE: UNA NUEVA FORMA DE ENFOCAR LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA HACIA EL
DESARROLLO SOSTENIBLE”

Maria B. Comba, Gabriela G. Gerosa, Yi-hsuan Tsai, Maria C. Botta, Florencia Cámpora,

María I. Mangione, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Suárez.

X Jornada de Ciencia y Tecnología.

Rosario, Argentina. 2016.

“SÍNTESIS DE 3-TIO-MANÓSIDOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA”

María B. Comba, María. I. Mangione, Alejandra G. Suárez, Ariel M. Sarotti y Rolando A. Spanevello.

Congreso XX Simposio Nacional de Química Orgánica Argentina. Sociedad Argentina de

Investigación en Química Orgánica.

Mar del Plata, Argentina. 2015.

“A NEW PERSPECTIVE FOR BIOMASS RECYCLING”

Maria B. Comba, Gabriela G. Gerosa, Maria C. Botta, María I. Mangione, Ariel M. Sarotti, Alejandra G.

Suárez y Rolando A. Spanevello.

ACS Summer School on Green Chemistry and Sustainable Energy.

Golden, EE.UU. 2015.

“INNOVACIÓN EN EL APROVECHAMIENTO DE MATERIALES CELULÓSICOS”

Maria C. Botta, Germán F. Giri, **María B. Comba**, Gabriela G. Gerosa, Maria, M. Zanardi, Mangione, Ariel

M. Sarotti, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Suárez.

8º Simposio Internacional de Química en Microescala Y 5º Taller Internacional de

Química verde.

DF, México. 2015.

“APORTES DE LA QUÍMICA VERDE A UN FUTURO SUSTENTABLE”

Maria C. Botta, **María B. Comba**, Gabriela G. Gerosa, Germán F. Giri, Yanina M. Julio,

María I. Mangione, Ariel M. Sarotti, Alejandra G. Suárez y Rolando A. Spanevello

Congreso Iberoamericano de Ciencia, Tecnología, Innovación y Educación.

Buenos Aires, Argentina. 2014.

Abreviaturas y Símbolos

Å.....	amstrong/s
AIBN.....	azobisisobutironitrilo
Ac.....	grupo acetilo
Ac ₂ O.....	anhídrido acético
Ac ₂ S.....	sulfuro de acetilo
AcOEt.....	acetato de etilo
AcOH.....	ácido acético
Ag ₂ O.....	óxido de plata
AgOTf.....	triflato de plata
Ag ₂ CO ₃	carbonato de plata
Al(CH ₃) ₃	trimetilaluminio
Ar.....	grupo aromático
BaCO ₃	carbonato de bario
PMB.....	grupo <i>p</i> -metoxibencilo
BnBr.....	bromuro de bencilo
BF ₃ Et ₂ O.....	trifluoro boroeterato
Bu ₂ SnO.....	óxido de dibutilestaño
Bu ₄ Nl ₂	ioduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
Bn.....	grupo bencilo
<i>c</i>	concentración
calc.....	calculado
CCD.....	cromatografía en capa delgada
CeCl ₃ .7H ₂ O.....	cloruro de cerio heptahidratado
Ce(CO ₃) ₂	carbonato de cerio
Ce(OTf) ₄	triflato de cerio
CH ₃ CN.....	acetonitrilo
CH ₃ I.....	ioduro de metilo
CH ₃ OTf.....	triflato de metilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
cm.....	centímetro/s
cm ⁻¹	unidad de frecuencia de IR
CS ₂	disulfuro de carbono

Cs_2CO_3	carbonato de cesio
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	triflato de cobre
$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{B}$	metil borato
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DTBP	2,6-di- <i>t</i> butil -piridina
Et.	grupo etilo
EMAR	espectrometría de masa de alta resolución
ENO	Efecto Nuclear Overhauser
Et_2Zn	dietilzinc
Et_3N	triethylamina
GP	grupo protector
g	gramo/s
gem	geminal
h	hora/s
H_3PO_4	ácido fosfórico
Hz	Hertz/s (ciclo/s por Segundo)
$\text{H}_2(\text{g})$	hidrógeno gaseoso
iPrOH	isopropanol
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (Hz)
K_2CO_3	carbonato de potasio
L.	litro/s
LiAlH_4	hidruro de litio y aluminio
LiCl	cloruro de litio
Li_2CO_3	carbonato de litio
LiClO_4	perclorato de litio
m	multiplete
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
mg	miligramo/s
Mg	magnesio metálico

MgCO ₃	carbonato de magnesio
min.	minuto/s
mL	mililitro/s
mmol	milimol/es
MMPP	monoperoxifalato de magnesio hexahidratado
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina <i>N</i> -óxido
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaHSO ₄	sulfafo ácido de sodio
NaHSO ₄ .Si ₂ O	sulfato ácido de sodio soportado sobre sílica gel
N ₂ H ₄	hidrazina
NaN ₃	azida de sodio
NaIO ₄	periodato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Obs.	observado
OsO ₄	tetróxido de osmio
Pd/C	paladio/carbono
P.f.	Punto de fusión
Ph	grupo fenilo
ppm	partes por millón
PPh ₃	trifenilfosfina
PhSeOTf	triflato de fenilselenilo
PhCH ₃	Tolueno
<i>p</i> TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico monohidratado
R _f	relación/relaciones de frente
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
RuO ₄	óxido de rutenio
RuCl ₃	triclورو de rutenio
s	singlete
sa	singlete ancho
S _N 1	Sustitución nucleofílica unimolecular
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular

Sc(OTf) ₃	triflato de escandio
T	temperatura
t	triplete
TBAI	ioduro de tetrabutilamonio
TBDMS.....	grupo <i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	grupo <i>terc</i> -butildifenilsililo
TMS.....	grupo trimetilsililo
<i>t</i> BuOH	<i>terc</i> -butanol
<i>t</i> -butilo	grupo <i>terc</i> -butilo
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TMSOTf.....	trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
TrCl	cloruro de tritilo
Tr	grupo tritilo
TsIm	tosilimidazol
TsCl	cloruro de tosilo
UQN	unión química nativa
w	acomplamiento tipo w
μL	microlitro/s
°C	grados centígrados
+, -	dextrorrotatorio, levorrotatorio
Δd.....	diferencia de desplazamiento químico
d	desplazamiento químico
*	señales intercambiables

Capítulo I: Introducción



Los intentos por reconciliar la economía y la ecología datan de varias décadas atrás, y no fue hasta los años sesenta en que tomaron un gran impulso. Fue en dicha época, cuando pensadores y economistas, críticos del sistema capitalista, empezaron a hablar sobre la bioeconomía como una alternativa para el futuro. El desafío era diseñar una economía que no sólo tenga en cuenta la productividad y el fin de lucro, sino también los recursos naturales, esenciales para la vida. Una economía en la que los combustibles, productos químicos y de otra índole, pudieran obtenerse de fuentes renovables, contribuyendo a un futuro próspero.¹

El concepto de bioeconomía fue planteado inicialmente por Nicholas Georgescu-Roegen² para destacar el origen biológico de los procesos económicos y a partir de ello poner en relieve los problemas que le plantea a la humanidad el depender de una cantidad limitada de recursos utilizables y que se encuentran distribuidos de manera desigual. Así, el término bioeconomía³ se entiende como el conjunto de actividades económicas de las que es posible obtener productos y servicios, generando valor económico y utilizando de manera ecoeficiente y sostenible los recursos de origen biológico. Sus objetivos, no sólo se basan en la producción y comercialización de alimentos, sino también de los productos forestales, bioproductos y bioenergía. Para ello, se deben llevar a cabo transformaciones físicas, químicas, bioquímicas o biológicas de la materia orgánica que no se destina al consumo humano o animal, empleando procesos eointeligentes respetuosos con el medioambiente. Las estrategias necesarias para el despliegue de la bioeconomía requieren tanto del sector público, impulsor y coordinador, como de los sectores productivos y tecnológicos, movilizados, y del conjunto del sistema de ciencia y tecnología, generadores de conocimiento y del desarrollo tecnológico.²

Algunos de los principios fundamentales de la bioeconomía o economía ecológica son:⁴

- ✓ Defender el medioambiente y asegurar la capacidad de regeneración de la biodiversidad.
- ✓ Cerrar los ciclos de materia. En la naturaleza no existe el concepto de residuo, los desechos de unos seres vivos se convierten siempre en el alimento de otros.
- ✓ Centrar la producción y el consumo en el ámbito local.

- ✓ Actuar desde lo colectivo. En la evolución de la vida ha tenido más importancia la cooperación que la competencia entre especies.
- ✓ Promover la mejora del bienestar y la equidad social.
- ✓ Emplear recursos renovables y energías limpias con el fin de evitar la destrucción y contaminación de los distintos ecosistemas.
- ✓ Fomentar la creación de grupos transdisciplinarios para poder comprender correctamente el funcionamiento de la realidad económica.
- ✓ Impulsar un desarrollo humano equitativo, un progreso local y regional equilibrado, un comercio justo, el acceso igualitario al conocimiento, a los derechos sociales, a salarios dignos, a una reforma agraria real y a un acceso libre al agua.

En los últimos años, el concepto de bioeconomía está adquiriendo vital importancia a nivel global como respuesta a las crecientes demandas poblacionales, la menor disponibilidad de recursos y las consecuencias generadas por el cambio climático. A pesar de que al nivel de estabilización de la población mundial, inicialmente la ONU lo estimaba en 9.000 millones de personas en el 2050, revisiones recientes indicarían que éste se produciría en 12.000 millones de habitantes alrededor del 2100.⁵ Ante estas problemáticas comienzan a evidenciarse marcadas tendencias hacia patrones productivos más sostenibles desde el punto de vista económico, social y ambiental. Tal es el caso de la Estrategia Europa 2020 que ubica a la bioeconomía como un elemento clave para un desarrollo inteligente y verde en Europa.⁶

La bioeconomía se posiciona, entonces, como un nuevo paradigma que comprende la convergencia de las nuevas tecnologías en los sectores productivos tradicionales, implicando una etapa de transición que sustituiría en un futuro el modelo de industrialización actual. Esta tendencia conduce al uso más eficiente de los recursos naturales y a mayores requerimientos científico-tecnológicos de los procesos productivos para lograr una captura más eficiente de la energía solar y su transformación en otras formas de energía y productos químicos de interés industrial.⁵

Hoy, en todo el mundo, se están llevando a cabo acciones significativas para realizar un cambio gradual desde la economía actual, basada en fuentes fósiles, a una bioeconomía más sostenible. Un factor clave para lograr este objetivo se podría alcanzar a través de un tratamiento eficiente y rentable de materia prima biológica para obtener una gama de productos, que permita a largo plazo, estrechar distancias entre los crecimientos económico y sostenible del medio ambiente. Además, como se mencionó anteriormente, los recursos del mundo son limitados y la sostenibilidad se ha convertido en un punto crucial para el desarrollo de productos químicos. Estas circunstancias suponen una gran urgencia para encontrar fuentes renovables para su transformación

en productos útiles, incluidos productos químicos, combustibles y materiales para reemplazar la enorme demanda de petróleo.⁷ Si bien existen distintas fuentes de energía alternativas (eólica, solar, biocombustibles) para la obtención de compuestos químicos, la única y abundante fuente renovable de carbono la constituye la biomasa.⁸

1.1. Biomasa

La naturaleza nos provee periódicamente de un cuantioso volumen de recursos renovables a los que se denomina biomasa. Este término es utilizado para describir toda la materia producida biológicamente, como son las estructuras celulares de plantas, animales o los productos generados por estos.^{7,9} Como ejemplo de ello se pueden mencionar los azúcares, hidroxí y aminoácidos, lípidos y biopolímeros tales como celulosa, hemicelulosa, quitina, almidón, lignina y proteínas. En la actualidad se están realizando considerables esfuerzos para su aprovechamiento sustentable, aunque en la mayoría de los casos la investigación se ha centrado en la producción de biocombustibles (hidrógeno, syngas, etanol, metanol y biodiesel).^{10,11} No obstante, esta conversión sería económicamente más atractiva si en el proceso de transformación de biomasa se generaran además productos químicos de alto valor agregado.

Entre las ventajas que presenta el empleo de biomasa como fuente de materias primas con respecto a las fuentes fósiles, no sólo se destaca el tratarse de un recurso renovable, sino que además la mayoría de sus productos se encuentran altamente oxigenados. Este hecho resulta muy importante debido a que los compuestos obtenidos a partir del petróleo deben ser sometidos a procesos de oxidación para darle funcionalidad química, los cuales emplean metales pesados tóxicos para el medioambiente. Las sustancias derivadas de biomasa presentan características sobresalientes como funcionalidad, quiralidad y variación estructural, permitiendo la obtención de una amplia gama de productos, sumado a la posibilidad de disponer de los enantiómeros puros de compuestos quirales. Esto resulta muy ventajoso ya que los productos quirales están adquiriendo día a día mayor relevancia en diferentes sectores químicos, y actualmente una gran proporción de los productos industriales corresponden a compuestos quirales en sus formas enantioméricamente puras.^{12,13}

1.2. Compuestos quirales

En 1874, Jacobus E. van't Hoff y Joseph A. Le Bel postularon en forma independiente el arreglo tetraédrico de grupos alrededor de un átomo de carbono central. A partir de ese trabajo pionero, el área de la estereoquímica se convirtió en uno

de los principales campos de investigación en química orgánica.¹³ Los estereoisómeros son compuestos que tienen la misma fórmula molecular y las mismas conexiones entre sus átomos, pero difieren en la orientación espacial de los mismos. La propiedad que caracteriza a este tipo de compuestos es la quiralidad, la cual se manifiesta cuando una molécula no es superponible con su imagen especular. Los isómeros que son imágenes especulares recíprocas no superponibles se denominan enantiómeros, y una mezcla equimolar de ambos enantiómeros de un compuesto se conoce como mezcla racémica. Las propiedades fisicoquímicas de los enantiómeros son idénticas, exceptuando la dirección de rotación del plano de luz polarizada y la capacidad de interacción con medios quirales.

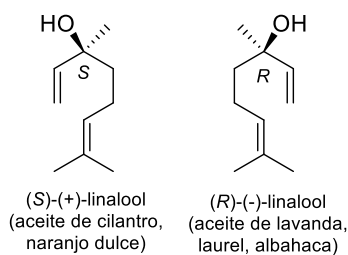
1.2.1. Importancia de la quiralidad

La gran mayoría de las moléculas fundamentales para el desarrollo de la vida, como las proteínas, enzimas, carbohidratos, ácidos nucleicos, terpenos y alcaloides son quirales. Asimismo, los monómeros que constituyen las macromoléculas esenciales para los organismos vivos, son compuestos ópticamente activos. Entre ellos, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica, como es el caso del ADN, que está compuesto por unidades de 2-desoxirribosa pertenecientes a la serie D, mientras que las estructuras altamente ordenadas de proteínas derivan de L-aminoácidos.¹⁴

Como puede observarse, la quiralidad se encuentra presente en la naturaleza y la vida; éstas se encuentran íntimamente relacionadas, es decir, la quiralidad es una propiedad intrínsecamente vinculada con los mecanismos biológicos y el desarrollo de los seres vivos. En base a ello, una gran variedad de funciones biológicas emergen a través de los procesos de reconocimiento molecular, los cuales requieren de un estricto ajuste estereoquímico. Las enzimas y sitios receptores en sistemas biológicos poseen la habilidad de diferenciar entre dos enantiómeros de un compuesto quiral. Por esta razón, ambos enantiómeros de un determinado compuesto no pueden asociarse del mismo modo a un blanco específico, causando en muchos casos respuestas biológicas decididamente diferentes.^{12,13,15}

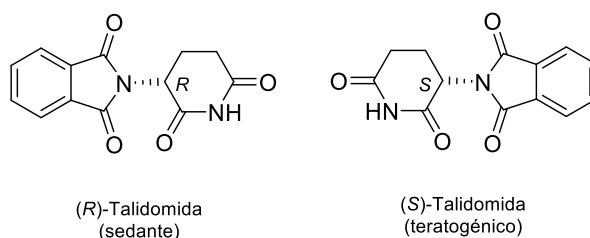
La producción de compuestos quirales fue adquiriendo mayor relevancia en distintos sectores industriales como el de aromas y sabores, nuevos materiales, agroquímico y farmacéutico.¹⁶ Un ejemplo que demuestra la importancia de la quiralidad en la industria de esencias y aromas lo constituye el efecto desigual producido por los enantiómeros del linalool sobre los receptores olfativos. Cada enantiómero provoca sensaciones diferentes en los seres humanos, ya sea porque se fijan de distinto modo

a un receptor olfativo o porque utilizan diferentes receptores. La molécula (S)-(+)-linalool o licareol produce un olor dulzón, floral y con un vestigio de limón. El (R)-(-)-linalool o coriandrol tiene un aroma entre madera y lavanda (Esquema 1).¹⁷ El (S)-linalool es uno de los constituyentes mayoritarios del aceite esencial del cilantro, la palmarosa y el naranjo dulce. Por otro lado, el (R)-linalool está presente en la lavanda, el laurel y la albahaca.



Esquema 1

En la industria farmacéutica, la gran mayoría de los productos farmacológicamente activos poseen centros estereogénicos, y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Dado que actúan sobre receptores o enzimas a los cuales la droga debe fijarse con una orientación específica, la quiralidad se convierte en un factor sumamente importante en la eficacia de las drogas, ya que los dos enantiómeros pueden tener propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy distintas.¹⁸ Uno de los enantiómeros puede ser el responsable de la actividad terapéutica deseada, mientras el segundo puede contribuir a efectos adversos o complicar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Además, el enantiómero que no posee la actividad terapéutica puede incluso resultar tóxico para el organismo.¹⁹ Un ejemplo particularmente trágico atribuido a la quiralidad molecular ocurrió en 1960 cuando un tranquilizante sintético, la talidomida *N*-(2,6-dioxo-3-piperidil)-ftalimida (Esquema 2), fue empleada en su forma racémica para aliviar los síntomas de malestares y náuseas matinales en mujeres embarazadas. Posteriormente se descubrió que el isómero (S) era teratogénico e interfería en el metabolismo del ADN induciendo malformaciones fetales, mientras que el isómero (R) tenía las propiedades sedantes deseadas.^{12,13,20}



Esquema 2

Es indiscutible que la síntesis de drogas en sus formas enantioméricamente puras resulta de sumo interés a nivel mundial. La administración de drogas como único enantiómero permite aliviar la sobrecarga metabólica y los efectos secundario,²¹ reduciendo además los costos de producción. Por este motivo, la industria farmacéutica se encuentra inmersa en un proceso de transformación de la producción de fármacos de sus formas racémicas a sus estereoisómeros terapéuticamente efectivos, proceso que se ha dado en llamar “*viraje quiral*”, basado en el concepto de desarrollo de moléculas más seguras a través de la quiralidad.²²

Dado que la demanda de compuestos ópticamente activos continua en constante aumento, se torna cada vez más necesario el desarrollo de nuevos métodos de síntesis química que permitan la producción de compuestos en sus formas enantioméricamente puras. Esto no solo tendrá implicancia a nivel biológico, sino además a nivel económico y medioambiental si se tiene en cuenta la optimización de recursos que puede alcanzarse en la síntesis estereocontroladas de compuestos quirales.

1.2.2. Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros

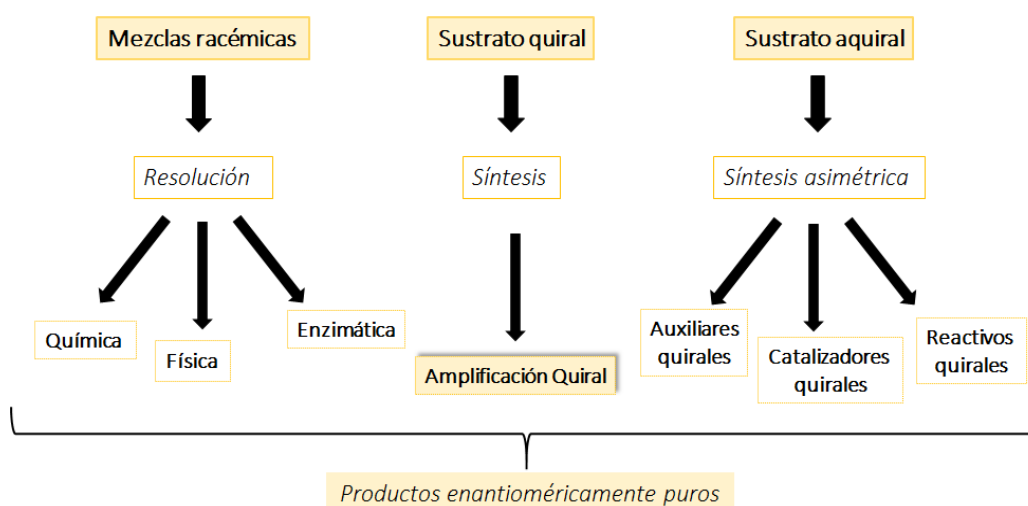
Por mucho tiempo se pensó que el acceso a compuestos ópticamente activos sólo podía ser logrado por la naturaleza, gracias a transformaciones biológicas o bioquímicas. Sin embargo, desde finales del siglo XIX, la síntesis de moléculas quirales de forma estereoselectiva ha constituido un reto sintético de gran magnitud para los químicos orgánicos. Ha sido en las últimas décadas, con el desarrollo de nuevas metodologías, que se ha descubierto el enorme potencial de la síntesis orgánica para construir moléculas enantioméricamente puras en forma rutinaria.

Las metodologías para la síntesis de productos ópticamente activos pueden agruparse básicamente en tres tipos de procedimientos:

- ✓ Resolución de mezclas racémicas
- ✓ Síntesis asimétrica
- ✓ Amplificación quiral

Cada una de estas técnicas tiene sus propios alcances y limitaciones. La puesta en práctica de cada una de ellas en particular dependerá de la cantidad y complejidad estructural del producto deseado, de la factibilidad económica, de los requerimientos de tiempo, eficiencia sintética y seguridad medioambiental.²³

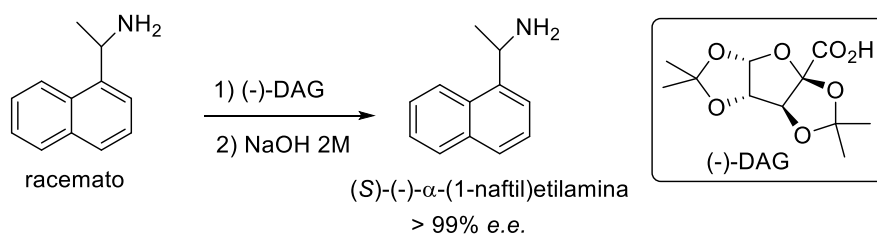
En el Esquema 3, se encuentran resumidas las distintas metodologías actuales para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Como puede observarse, en todos los casos es necesaria la utilización de un ente quiral, ya sea como auxiliar, catalizador, materia prima, o agente de resolución.



Esquema 3

✓ Resolución de mezclas racémicas:

En esta metodología un agente quiral reacciona de forma selectiva con uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica con el objetivo de producir la separación de los mismos. Esta separación, conocida como resolución, se consigue mediante la introducción de diastereoisomería por incorporación de un compuesto ópticamente activo. A este compuesto, se le llama agente de resolución, y se enlaza temporalmente al sustrato a través de una reacción química reversible que da lugar a una mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla se podrá separar mediante procedimientos comunes como la cristalización o la cromatografía, para finalmente ser tratados químicamente por separado permitiendo la liberación de ambos enantiómeros. Un ejemplo es la resolución química de naftiletilamina utilizando un derivado del ácido ascórbico como agente de resolución (Esquema 4).²⁴



Esquema 4

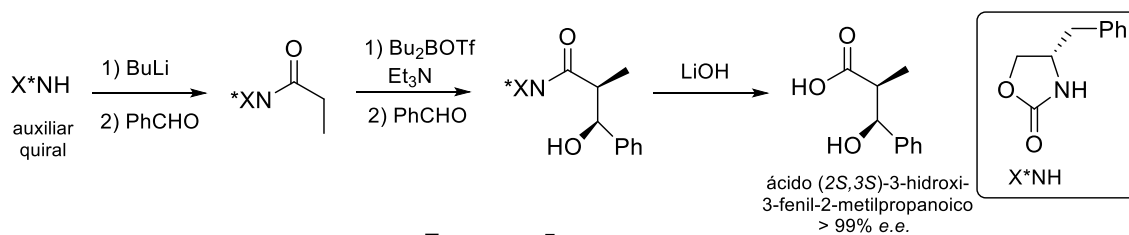
La cromatografía sobre una fase estacionaria quiral, llamada cromatografía quiral (separación física), también puede ser usada para separar enantiómeros. Esta técnica es especialmente importante cuando los compuestos a ser resueltos no tienen grupos funcionales adecuados para hacer los derivados diastereoisoméricos necesarios para llevar adelante el tipo de resoluciones anteriormente mencionado. La resolución también puede ser cinética (enzimática o química). En este tipo de procedimiento, ambos enantiómeros reaccionan a velocidades diferentes con una entidad quiral. En algunos casos uno de los enantiómeros se pierde, mientras que en otros, ambos enantiómeros son aprovechados después de la resolución. El método presenta significativas desventajas que impactan directamente a nivel económico y en el desarrollo del proceso, debido a que el rendimiento teórico máximo que se puede alcanzar es del 50%, a menos que, el enantiómero no deseado pueda ser reciclado.^{25,26}

✓ Síntesis asimétrica:

Esta metodología implica la síntesis de un producto ópticamente activo a partir de un material de partida aquiral, efectuada por medio de un entorno quiral que puede ser un auxiliar, reactivo o catalizador. A partir de ellos, se pueden distinguir tres métodos diferentes:²⁷

Auxiliares Quirales

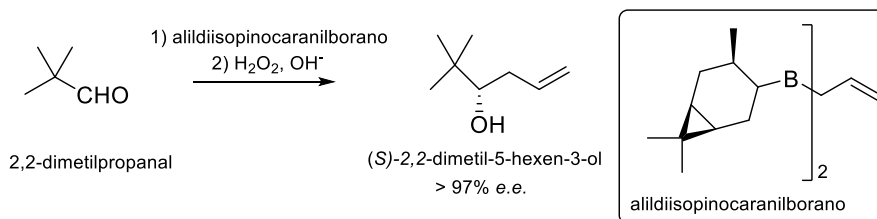
Una molécula enantioméricamente pura, llamada auxiliar quiral, se une covalentemente a un material de partida proquiral con el objeto de llevar a cabo, posteriormente, una reacción química de interés con elevada diastereoselectividad. Una vez que ha cumplido con su propósito, el auxiliar puede ser fácilmente removido del producto y reutilizado nuevamente. De esta forma, se logra la conversión total de un sustrato aquiral a un producto ópticamente activo de altísima pureza.²⁶ Sin embargo, la necesidad de adicionar dos pasos extra a la secuencia sintética, la unión del auxiliar y su remoción, constituye una de sus principales desventajas. Un ejemplo es la oxazolidinona derivada de fenilalalina (Esquema 5).²⁸



Reactivos Quirales

Un sustrato aquiral es directamente convertido en el producto enantioméricamente enriquecido mediante el uso de un reactivo quiral. En contraste con el método anteriormente descrito, en este caso el estereocontrol de la reacción se lleva a cabo de forma intermolecular.²⁹ Si bien este procedimiento es sumamente atractivo para fines sintéticos, los reactivos quirales generalmente no son comerciales y deben usarse en cantidades estequiométricas, por lo que el rango de reacciones que pueden llevarse a cabo eficientemente mediante el empleo de reactivos quirales es relativamente limitado.^{26,30}

Un ejemplo de esta metodología es el uso de diisopinocaranilborano (sintetizado a partir de (+)-3-careno) en una reacción de alilación asimétrica sobre el grupo carbonilo del 2,2-dimetilpropanal, dando como producto el (S)-2,2-dimetil-5-hexen-3-ol con un 97% de exceso enantiomérico (Esquema 6).³¹



Catalizadores Quirales

Un catalizador quiral que puede ser un compuesto químico o enzimático se utiliza para dirigir la conversión de un material de partida aquiral en un producto quiral empleando reactivos aquirales.³² La diferencia con los métodos controlados por auxiliares y reactivos quirales radica en que estos últimos necesitan de un compuesto enantioméricamente puro en cantidades estequiométricas, a pesar de que en el caso de los auxiliares quirales estos pueden recuperarse para su reutilización.

Los catalizadores quirales más versátiles son complejos metálicos, en los cuales la quiralidad es aportada en la mayoría de los casos por ligandos orgánicos.³³ Los ejemplos más destacados por su aplicación industrial han sido reacciones de oxidación e hidrogenación asimétricas catalizadas por complejos de metales de transición

quirales.³⁴ Además, recientemente ha adquirido interés el empleo de pequeñas moléculas orgánicas libres de metales, como catalizadores quirales para efectuar de manera eficiente y selectiva diversas transformaciones enantioselectivas. Esto es lo que se ha denominado con el término de organocatálisis, y actualmente constituye un tema de investigación de gran importancia, ya que permite llevar a cabo reacciones en ausencia de metales de transición que pueden llegar a ser contaminantes para el medioambiente.^{35,36}

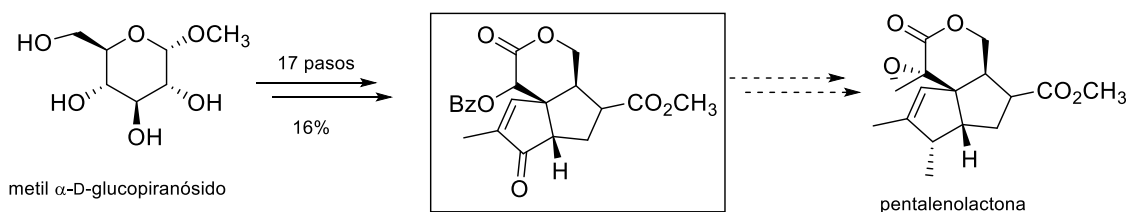
✓ Amplificación quiral

La amplificación quiral se basa en la transformación o derivatización química de un material de partida quiral, el que será consumido estequiométricamente para obtener compuestos estructuralmente más complejos en forma enantioméricamente pura.

Cada una de las transformaciones efectuadas en un proceso de amplificación quiral necesitan ser llevadas a cabo con un alto grado de estereoselectividad, quedando la estereoquímica del producto determinada por la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en el material de partida, el cual es utilizado estequiométricamente en el proceso. Una limitación que presenta este método es que no siempre se encuentran disponibles las materias primas en sus formas enantioméricamente apropiadas para llevar a cabo la síntesis del isómero deseado.³⁷

No obstante, existe una vasta gama de materiales enantioméricamente puros, generalmente de origen natural y con estructuras moleculares adecuadas, para ser transformados en moléculas más complejas ópticamente activas con lo cual se logra efectivamente y sin ninguna dificultad, el proceso de amplificación quiral.³⁸

Un ejemplo de amplificación quiral es la síntesis estereocontrolada de un intermediario avanzado para la obtención de pentalenolactonas partiendo de metil- α -D-glucopiranosido (Esquema 7).²⁹



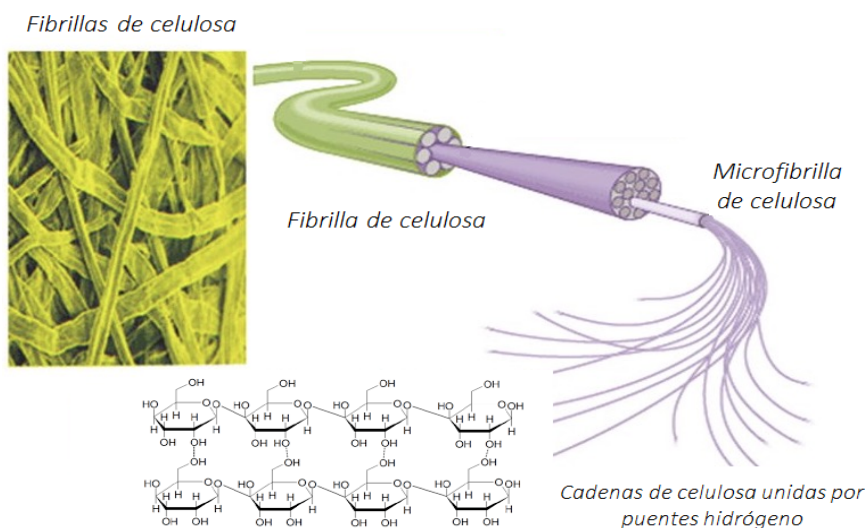
Esquema 7

1.3. Biomasa como fuente de quiralidad

Muchos de los productos obtenidos de biomasa son compuestos quirales que se hallan en sólo una de sus formas enantioméricas. Una de las principales fuentes de quiralidad utilizada en los procesos de síntesis asimétrica, son los carbohidratos ya que son los productos naturales con mayor cantidad de centros estereogénicos y átomos potencialmente ligantes por molécula. Dada su abundancia, aproximadamente dos tercios de la biomasa, estas biomoléculas son además de bajo costo y fácil acceso. Aparte de su utilización en alimentación, carpintería, papel y producción de calor, constituyen la mayor fuente de abastecimiento de materia prima para la obtención y comercialización de productos químicos orgánicos que pueden competir y reemplazar a aquellos derivados de la industria petroquímica. Resulta una materia prima adecuada para la obtención de una multitud de compuestos de alto valor agregado, debido a su naturaleza oxigenada, diversidad química y quiralidad.¹⁰

1.3.1. Celulosa: fuente de biomasa y quiralidad

La celulosa pertenece al grupo de los polisacáridos y conforma un alto porcentaje de la biomasa. Es producida por los vegetales en el proceso de fotosíntesis y está compuesta por unidades monoméricas quirales. Es un homopolímero lineal no ramificado formado por moléculas de β -D-glucosa unidas entre sí, a través de enlaces β -1,4-glucosídicos, en el que cada residuo de D-glucosa presenta una rotación de 180° respecto al residuo anterior, por lo que la unidad estructural básica repetitiva de la celulosa es la celobiosa (formada por 2 unidades de D-glucosa) y no la D-glucosa.³⁹ Las cadenas de celulosa se encuentran asociadas entre sí intra e inter-molecularmente mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals, dando lugar a una estructura fibrilar rígida, insoluble y cristalina denominada microfibrilla (Figura 1). Junto con la lignina, es uno de los biopolímeros más comunes y abundantes de nuestro planeta.



La celulosa es el principal constituyente del papel y en la actualidad es empleada principalmente en la producción industrial de dicho bien. Debido a la gran diversidad de aplicaciones que posee, el papel es un componente significativo de los residuos generados en los conglomerados urbanos.

En el 2014, en la ciudad de Rosario (Argentina) se desecharon mensualmente más de 24.000 toneladas de residuos sólidos urbanos, de los cuales un 13,5% estaba formado por desechos de papel y cartón.⁴⁰ A pesar de que existen diversas alternativas para el reciclado del papel de residuo,⁴¹ el proceso tiene sus limitaciones, pues cada vez que el papel se convierte en pulpa las fibras de celulosa sufren degradaciones, haciendo que el producto final resulte de inferior calidad.

Por otra parte, los subproductos industriales también contienen un alto porcentaje de materiales celulósicos, como son los barros de celulosa generados en la industria papelería (contienen aproximadamente el 70% de celulosa, calculado en muestra seca), y la cascara y harina de soja provenientes de la industrialización de la semilla para la obtención del aceite. En la última década, la producción y el comercio de esta oleaginosa mostraron un incremento sostenido en la Argentina. En la actualidad su cultivo se ha convertido en la actividad económica más relevante del sector agropecuario argentino.

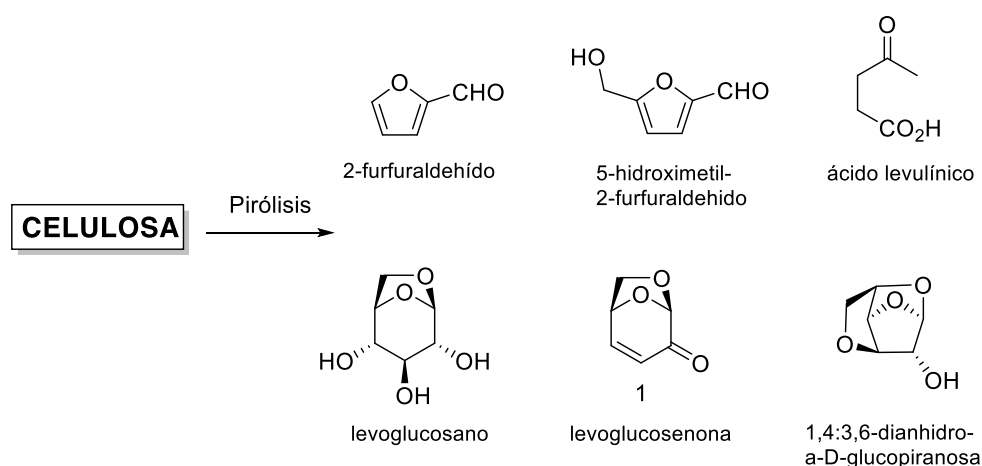
Por todo eso, el desarrollo de nuevas alternativas para el aprovechamiento de esta biomasa residual resulta una meta sumamente atractiva desde el punto de vista económico y medioambiental.

1.3.2. Aprovechamiento de celulosa para la obtención de productos de alto valor agregado.

Considerando la vital importancia que tienen los compuestos quirales en la ciencia y la tecnología, una alternativa para aprovechar los materiales celulósicos residuales sería utilizarlos en la producción de materia enantioméricamente pura. Así, se lograría un importante incremento en el valor agregado del producto.⁴²

Una iniciativa económica y versátil para el aprovechamiento de biomasa que se plantea para el reciclado de residuos industriales y urbanos que contienen celulosa, es la descomposición química de material orgánico causada por calentamiento, proceso denominado pirólisis. Esta técnica consiste en aplicar calor en ausencia de oxígeno a materia orgánica, obteniéndose carbón, líquidos orgánicos condensables y gases condensables y no condensables.^{43,44} Por las ventajas de universalidad, renovabilidad, transporte fácil y elevada densidad energética, el bioaceite atrae mucha atención. Además, éstos contienen cientos de compuestos orgánicos de los cuales muchos

podrían convertirse en productos químicos de valor añadido específico. Cuando esta técnica se aplica a material celulósico se produce la degradación de la cadena polimérica y pueden obtenerse distintos productos con rendimientos variables en función de las condiciones experimentales empleadas (Esquema 8).^{4,6} Entre los distintos productos que se obtienen ha resultado de especial interés levoglucosenona (**1**), debido a que se trata de un compuesto quiral obtenido en forma enantioméricamente pura cuya funcionalización permite llevar a cabo diversas transformaciones químicas con alto grado de selectividad.⁴²



Esquema 8

1.3.3. Levoglucosenona

Levoglucosenona (1,6-anhidro-3,4-dideoxi- β -D-glicero-hex-3-enopiranos-2-ulosa) (**1**) es un compuesto bicíclico enantioméricamente puro cuyas características estructurales más significativas son la presencia de un sistema carbonílico α,β -insaturado muy reactivo y un puente 1,6-anhidro que causa una elevada rigidez molecular, fijando al anillo piranósico en la conformación 1C_4 (Figura 2). Más aún, este acetal intramolecular genera un elevado impedimento estérico en la cara β (*endo*) de la molécula, actuando como elemento de stereocontrol y permitiendo lograr una elevada selectividad facial en diversas transformaciones químicas desarrolladas sobre la enona.

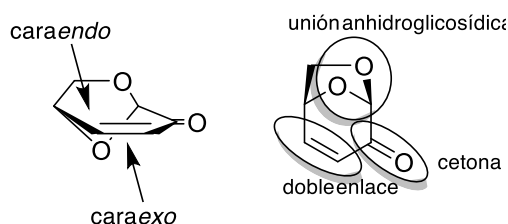


Figura 2

1.3.3.1. Obtención de levoglucosenona

A principios de 1970 los grupos de Yoshio Tsuchiya - Kikuo Sumi y Frank Wodley demostraron en forma independiente y simultánea la obtención de un compuesto nuevo y desconocido generado mediante la pirólisis de celulosa tratada con retardantes de ignición ácidos.^{45,46} Sin embargo, no fue hasta 1973 que el grupo de A. Broido asignó la estructura de este compuesto como 1,6-anhidro-3,4-dideoxi- β -D-glicero-hex-3-enopiranos-2-ulosa, más conocido como levoglucosenona (**1**).⁴⁷

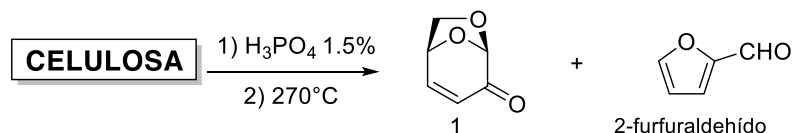
El proceso de degradación térmica de celulosa consiste en una serie de reacciones de transglicosidación intramoleculares, en las cuales los grupos hidroxilos libres presentes en la celulosa pueden participar en la ruptura de la unión (1 \rightarrow 4)-glicosídica, generándose subproductos que eventualmente podrían propagar el proceso de pirólisis. En el curso de estas transformaciones químicas se obtiene una interesante variedad de compuestos químicos volátiles, siendo el producto predominante la 1,6-anhidro- β -D-glucopiranososa o levoglucosano.⁴⁸

Por otro lado, cuando en el proceso de pirólisis se emplean condiciones ácidas, el producto mayoritario resulta ser levoglucosenona.⁴⁷ Si bien se ha reportado la síntesis de levoglucosenona partiendo de D-galactosa por transformaciones químicas en varias etapas,⁴⁹ a partir de D-glucosa mediante una reacción de deshidratación en condiciones vigorosas⁴² o empleando furfural como material de partida,⁵⁰ el método más simple y económico sigue siendo la pirólisis de material celulósico.

Un exhaustivo estudio de las variables relevantes del proceso pirolítico ha demostrado que la temperatura, la presión, la concentración del catalizador y el calor son los principales factores. Debido a esto, se ha demostrado que el proceso de pirólisis catalizada por ácido permite aumentar la selectividad hacia levoglucosenona, al usar glucosa, celulosa o abedul y madera de pino entre diferentes fuentes de biomasa, y ácido fosfórico (H_3PO_4) como catalizador, bajo pirólisis térmica convencional.⁵¹⁻⁵³ También se han investigado el uso de superácidos sólidos y zeolitas como catalizadores ácidos,⁵⁴ así como el efecto de los líquidos iónicos.⁵⁵

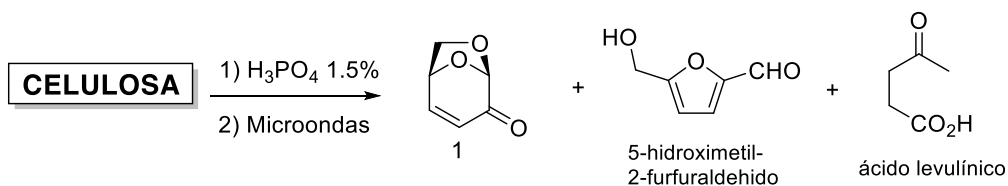
En un típico experimento pirolítico de celulosa microcristalina, la muestra pretratada con H_3PO_4 (en cantidades catalíticas) se introduce en un horno eléctrico a 270-300 °C, proporcionando un bioaceite que contiene la enona deseada como producto principal y 2-furfuraldehído como principal impureza. Luego, la destilación a presión reducida permite obtener levoglucosenona con elevada pureza. En nuestro grupo de investigación, se optimizaron las condiciones experimentales pudiéndose obtener un crudo con un rendimiento promedio del 10% (Esquema 9). El resto de la masa celulósica fue convertida en agua (~20%) y carbón (~70%). Esta optimización del tratamiento del

crudo de pirólisis permitió una mejora en los resultados obtenidos, respecto a los publicados.



Esquema 9

Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una técnica de pirólisis de material celulósico asistida por radiación de microondas. La metodología ensayada mostró ser rápida, sencilla y reproducible, posibilitando la obtención de un crudo con rendimientos entre 7-8% conteniendo levoglucosenona y como únicas impurezas ácido levulínico (11-13%) y 5-hidroximetilfurfuraldehído (2-3%) (Esquema 10), siendo ambas fácilmente removibles en el proceso de purificación.⁵⁶



Esquema 10

El rendimiento de levoglucosenona alcanzado tanto en los procesos pirolíticos llevados a cabo mediante calentamiento convencional como en los asistidos por radiación de microondas puede parecer bajo. Sin embargo, si se considera que es un procedimiento en una única etapa que proporciona un producto con un elevado potencial sintético y que puede obtenerse incluso de material de desecho, el mismo se convierte en ecológica y económicamente muy atractivo.

1.3.3.2. Levoglucosenona en la producción de compuestos quirales

Cada uno de estos tres grupos funcionales puede reaccionar selectivamente dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. Algunos ejemplos de la variedad de transformaciones químicas que pueden realizarse con éxito sobre este sustrato quiral son: adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo,^{57,58} adiciones conjugadas

al sistema carbonílico α,β - insaturado,⁵⁹ el uso de esta estructura como dienófilo en reacciones de cicloadición [4+2] para producir derivados de ciclohexanos polifuncionalizados⁶⁰⁻⁶² y en reacciones de cicloadición 1,3- dipolares para la formación de heterociclos,^{63,64} adiciones electrofílicas sobre el doble enlace,⁶⁵ hidrólisis del acetal intramolecular,⁶⁶ reacciones de anelación con cianofaluros⁵³ y procesos de extrusión fotoquímica del C-1 como dióxido de carbono.⁶⁷

La versatilidad estructural presente en levoglucosenona, junto con su pureza enantiomérica y fácil de obtención, han atraído el interés de diversos grupos de investigación para emplear dicho sintón quiral en la síntesis de diversos compuestos estructuralmente complejos.⁶⁸ Además, se ha utilizado levoglucosenona en la síntesis de análogos no naturales tales como C-disacáridos,^{69,70} C-imino⁷¹ y C-tiodisacáridos,^{72,73} se ha efectuado su derivatización en fase sólida para su empleo en química combinatoria,⁷⁴ y se ha empleado en la síntesis de sistemas pirimidínicos.⁷⁵ En la Figura 3, pueden observarse algunas de las especies que se han sintetizado en forma enantioméricamente pura a partir de levoglucosenona.

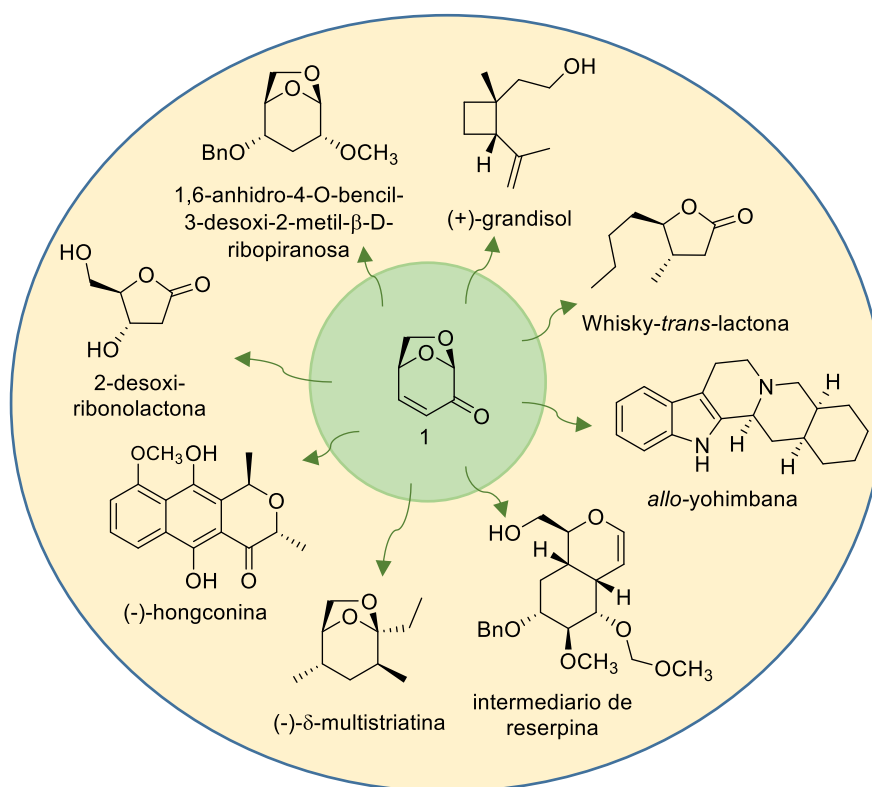


Figura 3

1.3.3.3. Antecedentes del uso de levoglucosenona en nuestro grupo de investigación

Nuestro grupo de investigación ha utilizado levoglucosenona como material de partida para la síntesis de intermediarios claves de productos biológicamente activos y para la preparación de auxiliares quirales, ligandos quirales y organocatalizadores para su aplicación en síntesis asimétrica.⁶⁸

1.3.3.3.1. En síntesis asimétrica: auxiliares quirales

Desde el primer ejemplo de aplicación de derivados de levoglucosenona como auxiliares quirales,⁷⁶⁻⁷⁸ quedó manifiesta la potencial aplicación de este sintón quiral en este campo de la química. En nuestro grupo de investigación se han sintetizado distintos alcoholes a partir de levoglucosenona para ser empleados como auxiliares quirales en reacciones orgánicas asimétricas (Figura 4).⁷⁶⁻⁸¹

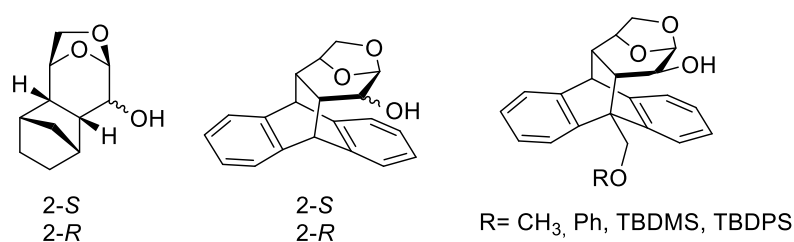
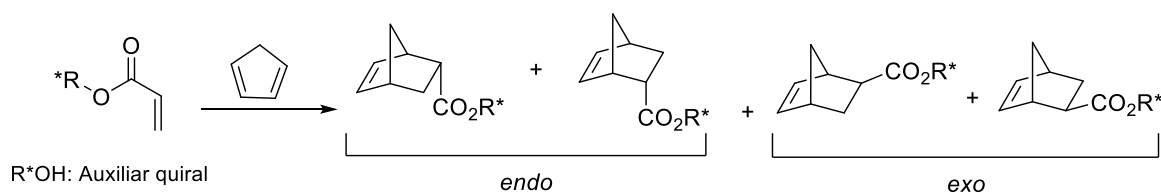


Figura 4

Estos alcoholes fueron evaluados como inductores asimétricos en reacciones de Diels- Alder entre los correspondientes ésteres acrílicos y diferentes dienos, entre ellos ciclopentadieno (Esquema 11).⁷⁶⁻⁸¹ La totalidad de las reacciones evaluadas mostraron ser *endo* selectivas, observándose en algunas experiencias valores de relación *exo* / *endo* hasta 98:2. La selectividad facial entre los aductos *endo* dependió del auxiliar quiral y de las condiciones experimentales empleadas, lográndose excesos diastereoisoméricos hasta el 98%. La hidrólisis de los aductos de Diels-Alder generó los correspondientes ácidos carboxílicos libres junto con la recuperación de los auxiliares quirales, los cuales pudieron ser reutilizados.



Esquema 11

1.3.3.3.2. En síntesis asimétrica: catalizadores quirales

La posibilidad de usar una cantidad subestequiométrica de compuestos enantioméricamente puros tiene un gran atractivo debido a que se logra una amplificación de la quiralidad con mínima producción de residuos.⁸² Adicionalmente, si los catalizadores provienen de una fuente natural, renovable y abundante como la celulosa, el proceso se torna doblemente interesante. De las distintas clases de compuestos que pueden ser utilizados en catálisis asimétrica, los aminoalcoholes se encuentran entre los inductores quirales más versátiles.^{32,83} En este marco, en nuestro grupo de investigación, se ha empleado levoglucosenona como sintón quiral para el desarrollo de una familia de 1,2-, 1,3- y 1,4 - aminoalcoholes quirales con grupo amino primario, secundario y terciario.^{67,68} En la Figura 5 se muestran alguno de ellos.

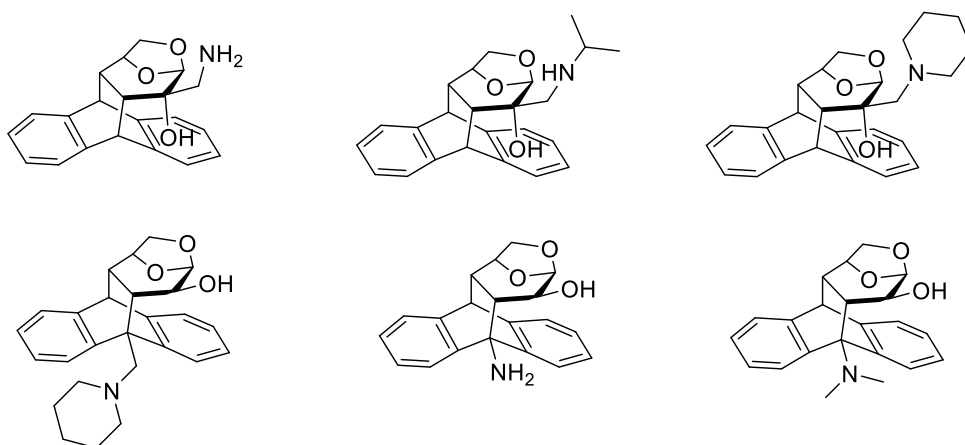
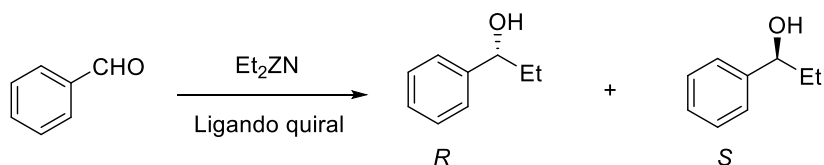


Figura 5

La capacidad inductiva de los aminoalcoholes derivados de levoglucosenona fue evaluada en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc (Et_2Zn) a benzaldehído, reacción testigo clásica para testear la inducción asimétrica de este tipo de compuestos químicos. En todos los casos, se obtuvo el 1-fenilpropanol con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (hasta 70%) (Esquema 12). Además, los aminoalcoholes pudieron ser reciclados y reutilizados sin pérdida de la actividad catalítica.



Esquema 12

En base de estos resultados prometedores, se exploró el rendimiento de los alcoholes 1,2-amino después de la inmovilización en un soporte sólido (Figura 6). Esto permitió beneficios adicionales en comparación con sus contrapartidas solubles, ya que el ligando puede recuperarse mediante una simple filtración, evitando así las purificaciones cromatográficas. La evaluación de la capacidad inductiva de los ligandos soportados por sólidos en la adición de Et_2Zn a benzaldehído produjo resultados similares a los notados previamente en solución.⁸⁴

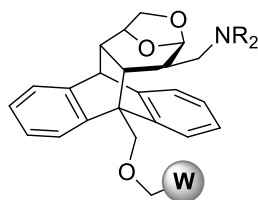


Figura 6

Por otra parte, de la gran variedad de compuestos que han sido ensayados como organocatalizadores, las pirrolidinas quirales constituyen uno de los motivos estructurales más eficientes para generar inducción asimétrica.⁸⁵ En nuestro laboratorio, se ha desarrollado una familia de pirrolidinas quirales derivadas de levoglucosenona de manera satisfactoria para ser evaluadas en transformaciones orgánicas enantioselectivas (Figura 7).⁸⁵⁻⁸⁷

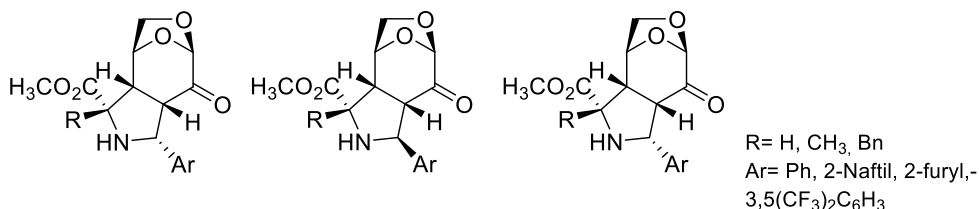
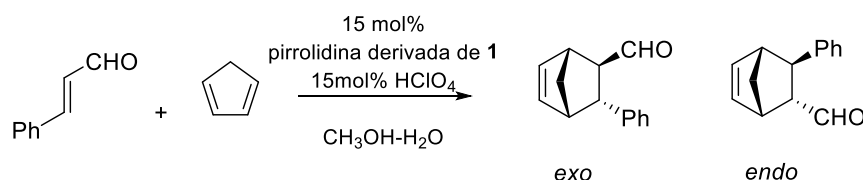


Figura 7

Entre las aplicaciones más importantes de las pirrolidinas quirales se destacan las reacciones de Diels-Alder asimétricas catalizadas por iones iminio. Esta reacción sigue siendo una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica como lo demuestra su amplia aplicación en la definición de la regio y estereoquímica en la

síntesis de una gran variedad de productos naturales. Las pirrolidinas anteriormente presentadas fueron empleadas exitosamente en dicha transformación química llevada a cabo entre (*E*) cinamaldehído y ciclopentadieno (Esquema 13). Se alcanzaron selectividades *exo* / *endo* de 68:32 y e.e. hasta 97% entre los enantiómeros *endo*, siendo el isómero *endo* 2*R* el mayoritario.^{86,87}



Esquema 13

1.3.3.3.3. En el diseño de nuevos fármacos

Existen distintos antecedentes bibliográficos que reportan la utilización de levoglucosenona como esqueleto fundamental para la preparación de compuestos con interesante actividad biológica.^{88,89} En base a ello, en nuestro grupo de investigación, se propuso ensayar novedosos tio-derivados de la anhidro piranosa, así como también, 3-bromolevoglucosenona como potenciales agentes antitumorales de baja toxicidad (Figura 8).⁸⁸ Los experimentos fueron llevados a cabo contra dos de las líneas celulares más comunes de hepatocarcinoma humano: Huh-7 y HepG2. Los mismos revelaron que los compuestos más activos fueron levoglucosenona, 3-bromolevoglucosenona y los derivados conteniendo en C-4 un heteroátomo unido a un anillo aromático. Sorprendentemente, algunos de ellos fueron más efectivos que Sorafenib y uno de ellos de actividad comparable con Cisplatino, dos de las drogas clínicamente utilizadas para tratar dicha enfermedad.

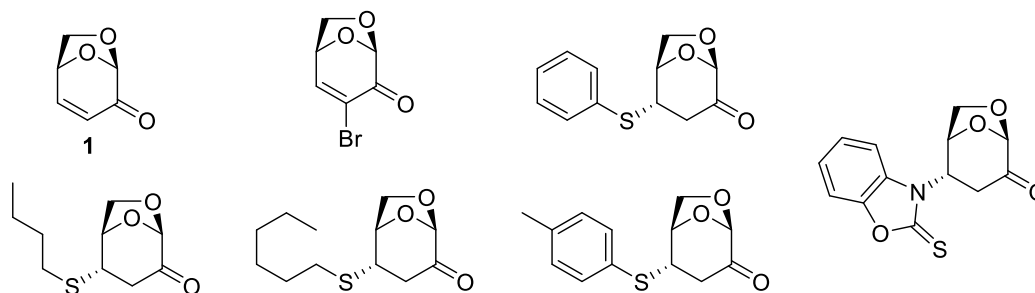


Figura 8

Desde otra perspectiva, se realizaron ensayos autográficos con fraccionamiento bioguiado con la finalidad de evaluar la actividad biológica de bio-aceites producidos a partir de la pirólisis de cáscara de soja. El principal constituyente de esos bio-aceites resultó ser levoglucosenona, la cual demostró una actividad antimicrobiana notable contra *Salmonella typhimurium*.⁸⁹ A partir de diversas derivatizaciones sobre este carbohidrato de alto valor agregado fue posible evaluar la relación estructura/actividad para ese efecto antimicrobiano observado. Los resultados permitieron sugerir que el grupo carbonilo juega un papel muy importante en la determinación de la actividad biológica.

Recientemente, se empleó levoglucosenona para sintetizar de modo simple y eficiente novedosos 1,2,3- triazoles quirales (Figura 9).⁹⁰ La actividad citotóxica in vitro de todos los compuestos sintetizados se evaluó frente a líneas celulares de cáncer de TNBC. Algunos de los triazoles mostraron una actividad antitumoral satisfactoria, observándose la dependencia de la citotoxicidad con la presencia del p53 mutante.

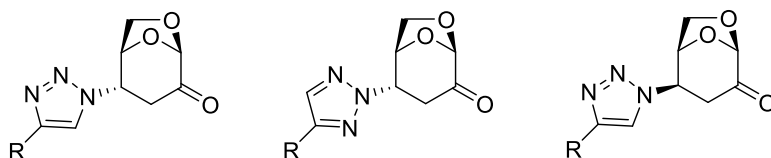


Figura 9

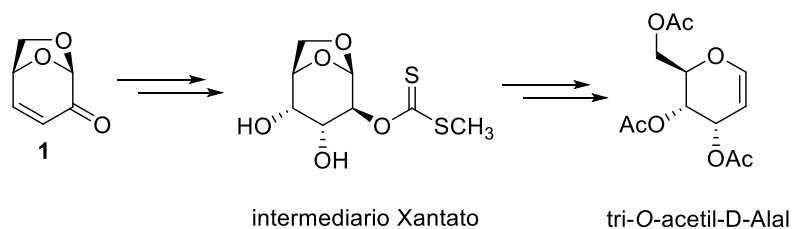
1.3.3.3.4. En amplificación quiral

Se pueden encontrar en la literatura varios ejemplos del empleo de levoglucosenona en diferentes estrategias sintéticas estereoselectivas para la construcción de distintos productos ya sean de origen natural o sintético.⁶⁸⁻⁹⁴

En nuestro laboratorio se empleó levoglucosenona para sintetizar un derivado triacetilado del D-alal, el glical derivado del azúcar raro D-alosa.⁹⁵ Un glical es un enol éter cíclico derivado de un azúcar que contiene un doble enlace entre el carbono anomérico y el carbono adyacente. Los glicales presentan una amplia versatilidad en la síntesis de oligosacáridos, C-glicósidos, C-nucleósidos y otras moléculas de importancia biológica destinadas, entre otras cosas, al desarrollo de vacunas sintéticas.⁹⁶

La síntesis del tri-O-acetil-D-alal se logró en 6 pasos con un 55% de rendimiento global a partir de levoglucosenona (Esquema 14). Este procedimiento para la preparación del D-alal sustituido es simple y eficiente, y con un rendimiento global que

es significativamente más alto que los obtenidos en las metodologías previamente informadas.⁹⁵



Esquema 14

Por otro lado, la gran versatilidad que presenta **1** para ser utilizada como materia prima enantioméricamente pura, ha generado un gran interés para emplearla en procesos de amplificación quiral hacia la exploración de nuevos derivados de azúcares raros. Especialmente, carbohidratos conteniendo azufre o tioazúcares poseen propiedades biológicas y fisicoquímicas características que difieren de sus homólogos oxigenados.

1.4. Carbohidratos

Los carbohidratos, conocidos también como hidratos de carbono, glúcidos o azúcares, son compuestos orgánicos formados en su mayoría por carbono, hidrógeno y oxígeno que son sintetizados a partir de dióxido de carbono y de agua, a través de los organismos fotosintéticos mediante el aprovechamiento de la energía de la luz solar. Desde el reconocimiento celular a las actividades hormonales, los carbohidratos están implicados en una amplia gama de procesos celulares.⁹⁷

A través de los años la química de los hidratos de carbono se ha transformado en un importante punto de unión entre la química orgánica, la química medicinal y la biología. Los químicos orgánicos sintéticos, en las últimas décadas, han centrado su atención especialmente en la producción de compuestos quirales enantioméricamente puros en virtud de los beneficios encontrados al utilizar dichas moléculas en medios biológicos. Además, los hidratos de carbono han demostrado ser versátiles materiales de partida para la construcción enantioespecífica de estructuras complejas,⁹⁸ debido a que ofrecen una amplia variedad de estructuras conteniendo un gran número de centros estereogénicos que permiten realizar diversas transformaciones químicas. Por este motivo resulta altamente deseable la utilización de carbohidratos como fuente de

quiralidad natural abundante y versátil, los cuales son fácilmente asequibles y económicos para llevar a cabo procesos de síntesis enantioespecífica.

Los tioazúcares son análogos de carbohidratos en los que uno o más de los átomos de oxígeno son reemplazados por azufre, lo cual les otorga propiedades biológicas y fisicoquímicas distintivas, que difieren de sus contrapartes oxigenados.⁹⁹ Estas propiedades se atribuyen a las diferentes propiedades electrónicas (electronegatividad) existentes entre los átomos de azufre y de oxígeno. El tamaño y la densidad electrónica del átomo de azufre, que está más disperso, genera asimismo diferencias significativas. Además, el enlace C-S es más largo (1.8 Å) y el ángulo C-S-C (95-100°) es más pequeño que en la estructura correspondiente conteniendo oxígeno. Así, las diferencias en las actividades biológicas entre los tioazúcares y sus análogos oxigenados, involucran diferencias geométricas y de flexibilidad, conformacionales, y electrónicas.¹⁰⁰

Cuando se comparan las propiedades químicas y biológicas de los análogos de oxígeno y azufre, se deben considerar además otros dos factores. Primero, los tioazúcares forman sulfóxidos fácilmente. En segundo lugar, los derivados de azufre como los tioles se pueden oxidar fácilmente para formar disulfuros, intermediarios útiles en la química orgánica sintética. Estas dos características químicas de los derivados de azufre son factores primarios a considerar para formar un producto natural que contiene azufre.¹⁰¹

Muchos tioazúcares funcionalizados ocurren naturalmente y son objetivos potenciales para el desarrollo de terapias basadas en carbohidratos. Por ejemplo, han demostrado ser herramientas útiles para investigar las interacciones carbohidrato-proteína dentro de los sistemas enzimáticos y como posibles agentes terapéuticos.¹⁰¹⁻¹⁰² Ejemplos de estos tioazúcares naturales incluyen la 5-tio-D-manosa,¹⁰³ un potencial inhibidor de la manosidasa. Si bien existen una gran cantidad de azúcares modificados que exhiben actividades biológicas significativas aislados de fuentes terrestres, resulta raro encontrar trabajos de estos compuestos provenientes del ambiente marino. La 5-tio-D-manosa, además de ser el primer azúcar libre modificado reportado aislado de una esponja, representa el único ejemplo natural de esta clase única de tioazúcares. Por otro lado, los glucosinolatos (β -tioglucosido-*N*-hidroxisulfatos),¹⁰⁴ precursores de los isotiocianatos, están presentes en dieciséis familias de angiospermas dicotiledóneas que incluyen una gran cantidad de especies comestibles. Estos son conocidos por sus propiedades bactericidas, fungicidas, nematocidas y alelopáticas, y recientemente han atraído un intenso interés de investigación debido a sus atributos quimioprotectores del cáncer.

Otro importante miembro de esta clase de compuestos es lincomicina, aislada de la fermentación de *Streptomyces lincolnensis*, que es un antibiótico utilizado contra una amplia gama de patógenos, en particular *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Clindamicina, un derivado semisintético clorado, es más activo que el compuesto parental y ampliamente utilizado en tratamientos clínicos.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Entre las familias de tioazúcares sintéticos con actividades biológicas, podemos mencionar los glicosil S-nitrosotioles, que actúan como donantes de óxido nítrico,¹⁰⁸ S-tritil glucósidos que actúan como agentes quimioterapéuticos,¹⁰⁹ 5-tioazúcares como inhibidores de enzimas,^{110,111} 3-tioazúcares como inhibidores de neuraminidasa,¹¹² y tioanálogos de Amiloprilosa que son útiles como inmunomoduladores para tratar trastornos autoinmunes.^{113,114}

Recientemente, los tioglicósidos derivados de azúcares aceptores tales como 3-tiogalactopirano-, 4-tioglucopirano- y 4-tioanopiranósidos se han desarrollado como inhibidores de la β -galactosidasa.¹¹⁵ La síntesis de tioglicósidos, y su posterior incorporación a una superficie de proteína, típicamente requieren de la síntesis de un aceptor de tioazúcar, que luego se acopla con el donante de glicosilo apropiado. En general, estos análogos que contienen azufre son metabólicamente más estables que sus homólogos de oligosacáridos naturales debido a las menores tasas de hidrólisis enzimática y/o catalizada por ácido. Por otro lado, junto con tricloroacetimidatos, fluoruros, sulfóxidos y halógenos, los tioglicósidos se encuentran dentro de los donores de glicosilación más utilizados para la construcción de uniones glicosídicas.



Capítulo II: Objetivos

2.1. Objetivo general

El presente trabajo está orientado a desarrollar un proceso de amplificación quiral a partir de material celulósico, el cual representa un material de partida abundante económico, y obtenido de fuentes renovables; con la expectativa de explorar la reactividad y funcionalización de levoglucosenona (**1**) a fin de ampliar los usos y aplicaciones de esta unidad estructural.

La obtención de glicales derivados de azúcares raros y compuestos intermediarios relacionados enantioméricamente puros resulta de potencial utilidad y cuenta con escasos métodos preparativos en la literatura científica.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Esto motiva la búsqueda de una ruta sintética nueva y eficiente para su preparación dada la posibilidad de obtención de una amplia variedad de productos de relevante importancia estructural y biológica.

2.2. Objetivos específicos

La presente Tesis desarrollará los siguientes objetivos:

- I. Desarrollar una secuencia sintética que permita explorar la obtención de esqueletos estructuralmente relacionados con *Herbarumin I*, empleando como intermediario clave D-alal protegido obtenido desde levoglucosenona **1**.
- II. Explorar la versatilidad sintética de intermediarios azufrados de **1** para obtener tiocarbonatos cíclicos precursores de tioazúcares y la exploración de la versatilidad sintética de estos tioazúcares como materiales de partida en reacciones de glicosidación.
- III. Explorar la versatilidad sintética de análogos relacionados derivados de materias primas alternativas para obtener tiocarbonatos cíclicos precursores de tioazúcares y la potencial utilidad de los productos obtenidos.

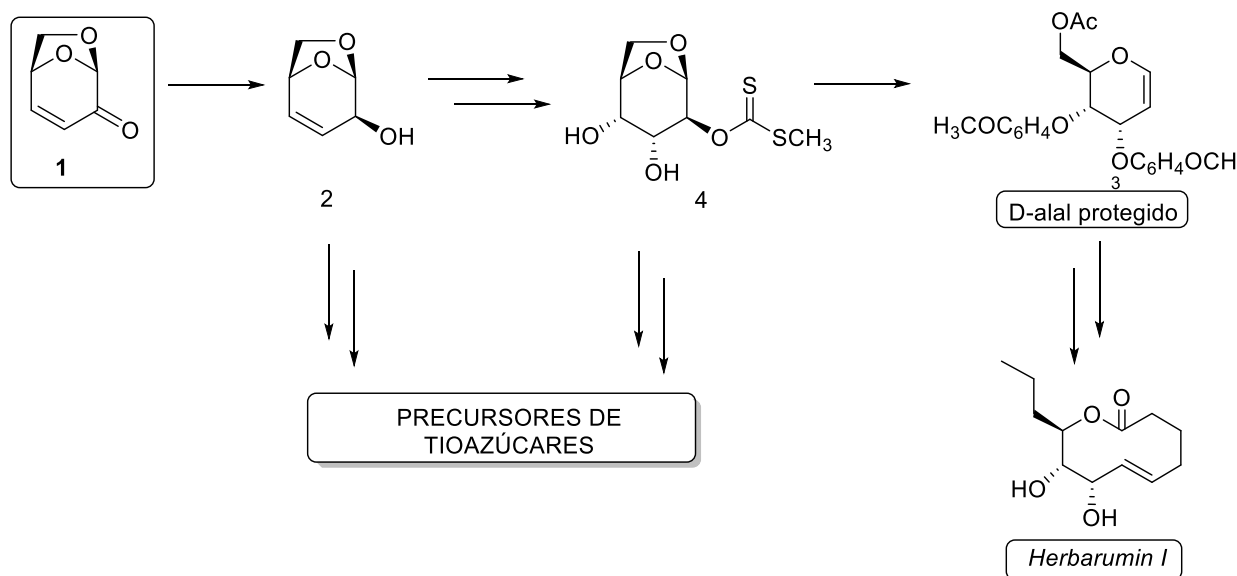
2.3. Metodología y planeamiento de trabajo.

Para poder llevar a cabo la amplificación quiral deseada usando como material de partida levoglucosenona (**1**), es necesario obtenerla de un modo sencillo y eficiente. Para esta etapa se propone emplear el protocolo de pirólisis de celulosa microcristalina desarrollado en nuestro laboratorio.^{42,91,98}

El Esquema presentado más abajo expone un resumen de la estrategia de síntesis planteada para la obtención *Herbarumin I*, a partir de la cual, en el presente trabajo de Tesis resulta de interés la obtención del D-alal protegido. Los grupos protectores elegidos permitirían las transformaciones sintéticas para la obtención de esqueletos carbonados relacionados con *Herbarumin I*.

Es importante aclarar que no sólo resulta de interés la obtención de D-alal protegido, sino que en el camino hacia la su síntesis, se explorará la diversidad funcional y potencial sintético de aquellos intermediarios derivados de **1** que resulten de interés. En particular, se hará foco en la obtención de derivados de hidratos de carbono azufrados como precursores y bloques de construcción útiles para la síntesis de tiooligosacáridos con potenciales propiedades biológicas.

Estrategia de síntesis para la obtención de *Herbarumin I*



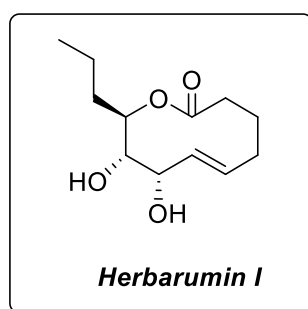
Los objetivos propuestos están íntimamente relacionados y tienen como fin último aportar conocimientos necesarios que faciliten el desarrollo futuro de una secuencia sintética enantioespecífica eficiente de derivados estructurales de *Herbarumin I* y la versatilidad y aplicación sintética de tioazúcares en la obtención de compuestos enantioméricamente puros de relevante interés biológico.



Tio-derivados de carbohidratos: Desarrollo de un proceso de amplificación quiral a partir de celulosa.

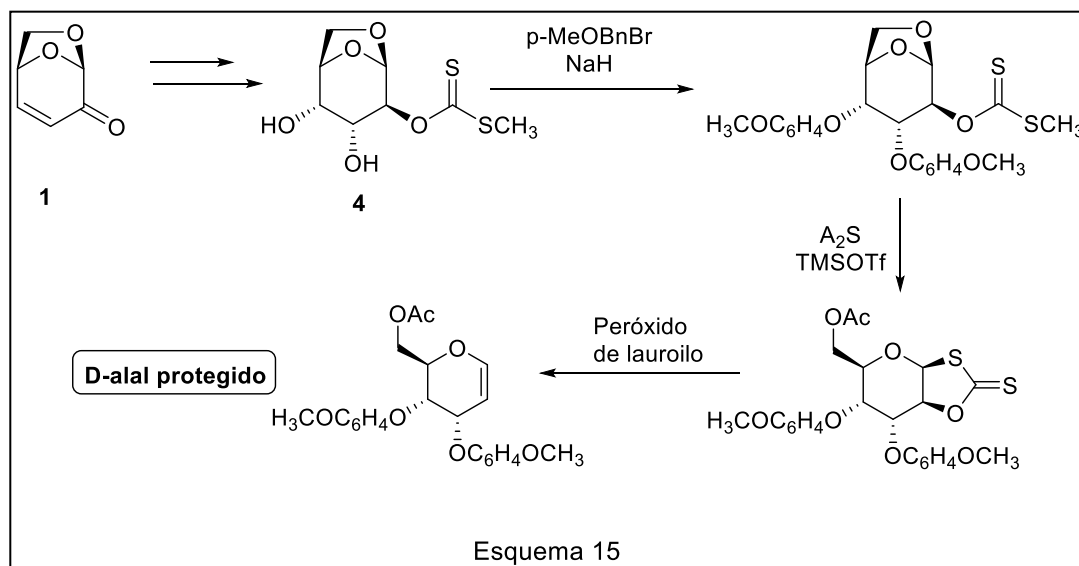
3.1. ESTRATEGIA SINTÉTICA APLICADA A LA OBTENCIÓN DE *HERBARUMIN I*

Ensayos bioguiados sobre el caldo de cultivo del hongo *Phoma herbarum* Westend (*Sphaeropsidaceae*) condujeron recientemente al descubrimiento de un nonenólido denominado *Herbarumin I*. Esta lactona exhibe un significativo efecto fitotóxico en ensayos monitoreados de germinación y crecimiento de *Amaranthus hypochondriacus* con valores de IC_{50} menores a $5,43 \times 10^{-5}$. Estudios de inhibición enzimática sugieren un interesante comportamiento superior a la clorpromazina en la interacción con la calmodulina de cerebro bovino e inhibe la activación de la enzima calmodulina dependiente camp fosfodiesterasa. Esta actividad fitotóxica lo ha convertido en un compuesto líder para el desarrollo de nuevos herbicidas.¹¹⁹

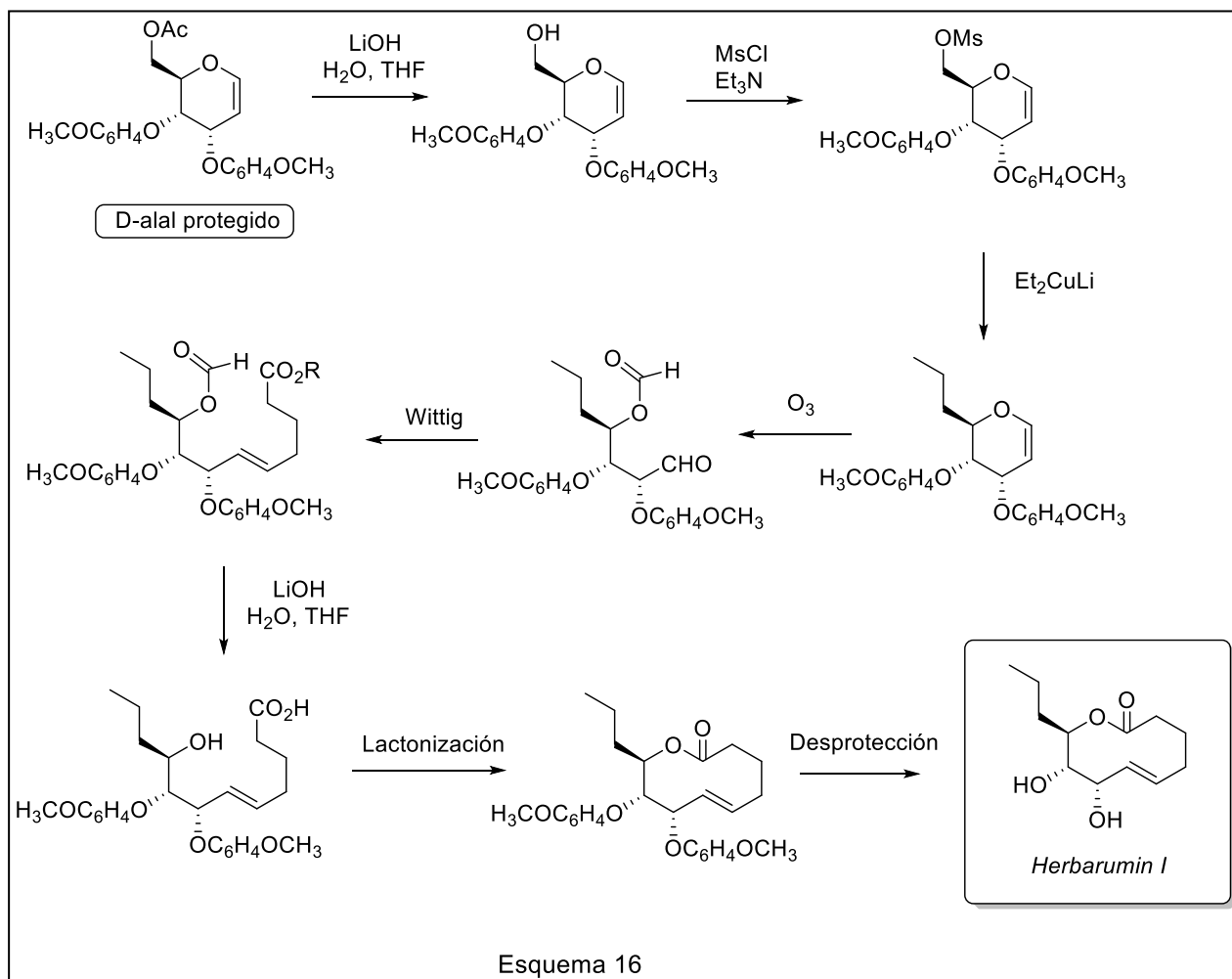


3.1.1. Material de partida quiral: Levoglucosenona

Levoglucosenona **1** fue utilizada como material de partida quiral para la obtención de *D*-alal, intermediario propuesto en la síntesis de *Herbarumin I*, siguiendo protocolos desarrollados en nuestro laboratorio (Esquema 15).⁹⁵

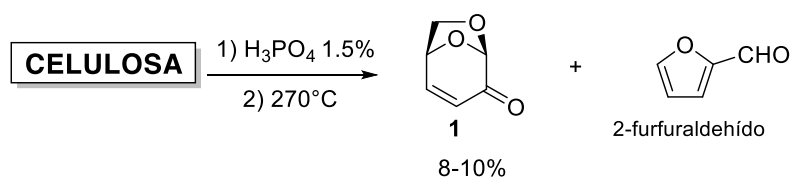


Desde *D*-alal protegido se planteó una serie de transformaciones químicas para la construcción de la estructura molecular de *Herbarumin I*. Luego de una hidrólisis selectiva del grupo acetilo primario, el alcohol se derivatiza como su mesilato, el cual sometido a una reacción con un reactivo organocúprico, generaría la cadena carbonada alquílica terminal de 3 átomos de carbono. Posteriormente, una serie de reacciones clásicas como ozonólisis, olefinación de Wittig, hidrólisis y lactonización daría lugar al macrociclo precursor del esqueleto buscado. Este macrociclo por desprotección de los grupos p-metoxibencilo permitiría obtener *Herbarumin I* (Esquema 16).



3.1.2. Preparación de Levoglucosenona.

El método escogido para lograr un acceso simple y eficiente a cantidades significativas de levoglucosenona (**1**), fue un proceso de pirólisis por calentamiento convencional empleando celulosa microcristalina pretratada con H_3PO_4 como materia prima. De esta manera, mediante una optimización del protocolo desarrollado por Fred Shafizadeh,^{120,121,52} se pudo sintetizar levoglucosenona con un rendimiento y una pureza satisfactorios. Ajustando los parámetros experimentales se obtuvo un crudo de pirólisis con rendimientos entre 8 y 10%, conteniendo 2-furfuraldehído como única impureza detectada. El crudo de reacción pudo ser purificado mediante destilación a presión reducida pudiéndose aislar levoglucosenona con un 97% de pureza (Esquema 17).



Esquema 17

Los datos espectroscópicos de **1** fueron idénticos a los informados en la literatura.⁴⁷ En el espectro de IR se observó una banda de absorción intensa centrada en 1712 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C=O del grupo carbonilo de la cetona conjugada.

El espectro de RMN ^1H (Figura 10) mostró seis señales que integraron para un protón cada una. Las señales correspondientes a los protones vinílicos H-3 y H-4 resonaron en 6,12 ppm y 7,29 ppm respectivamente. El protón anomérico (H-1) se observó como un doblete centrado en 5,36 ppm con un pequeño acoplamiento tipo w ¹²² ($J_{1-3} = 1,8\text{ Hz}$) con el protón unido al carbono C-3. Las señales de los protones unidos al carbono C-6 se diferencian a 3,91 (dd) y 3,77 ppm (d). La asignación de estas señales se basó en las constantes de acoplamiento con H-5, las cuales dependen de los ángulos diedros que forma este núcleo con los protones H-6_{exo} y H-6_{endo} (aproximadamente de 30° y 80° respectivamente). La señal a 3,91 ppm presenta un acoplamiento geminal con un valor de $J_{\text{gem}} = 6,9\text{ Hz}$, y un acoplamiento vecinal de $J_{6\text{exo}-5} = 4,7\text{ Hz}$, por lo tanto esta señal se corresponde al H-6_{exo}. El doblete a 3,77 ppm se asignó a H-6_{endo}, que forma un ángulo diedro con H-5 cercano a 90° , lo cual implica una constante de acoplamiento vecinal próxima a cero.

El espectro de RMN ^{13}C (Figura 11) evidencia la presencia de seis carbonos diferentes. El carbono carbonílico C-2 resuena en 188,7 ppm, y hacia campos más altos se ubican las señales atribuidas a los carbonos vinílicos: 147,9 ppm (C-4) y 126,7 ppm (C-3). El carbono anomérico se observa a 101,5 ppm, cuyo valor está de acuerdo con los encontrados en otros carbonos acetálicos análogos.^{47,123}

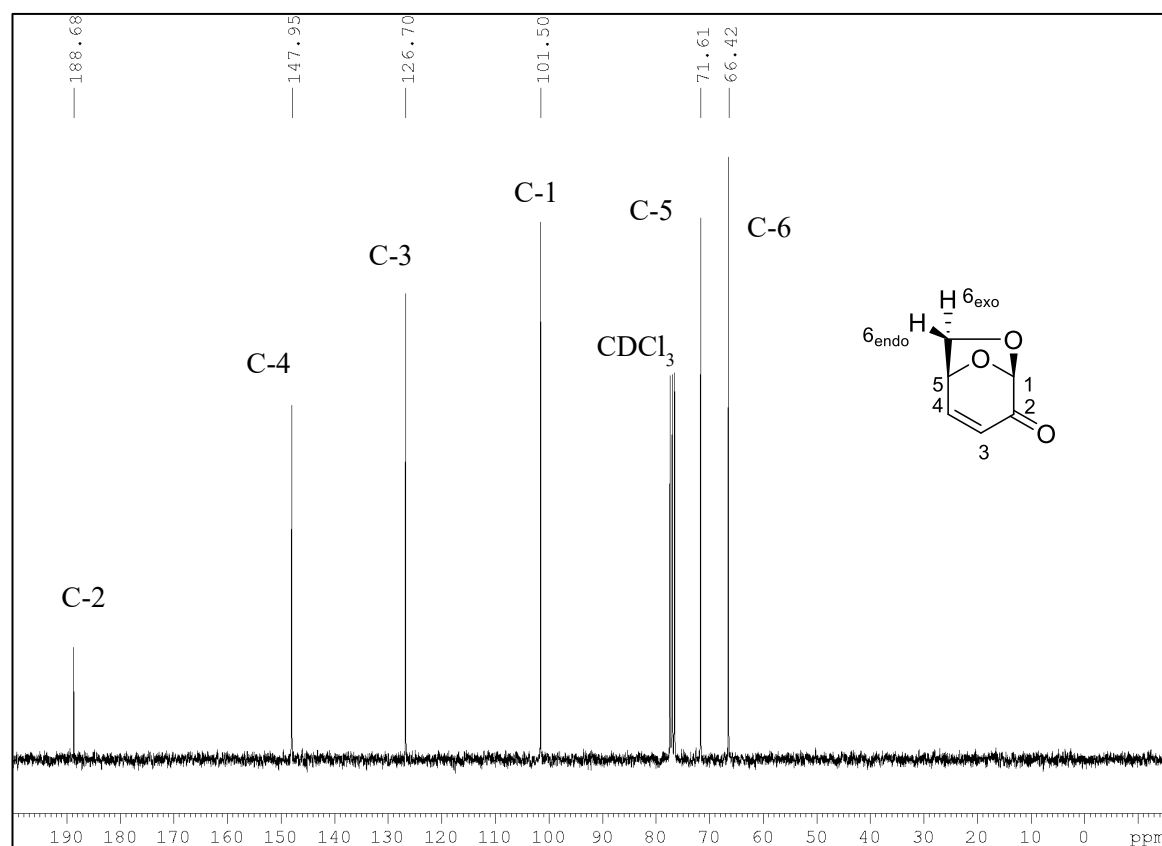
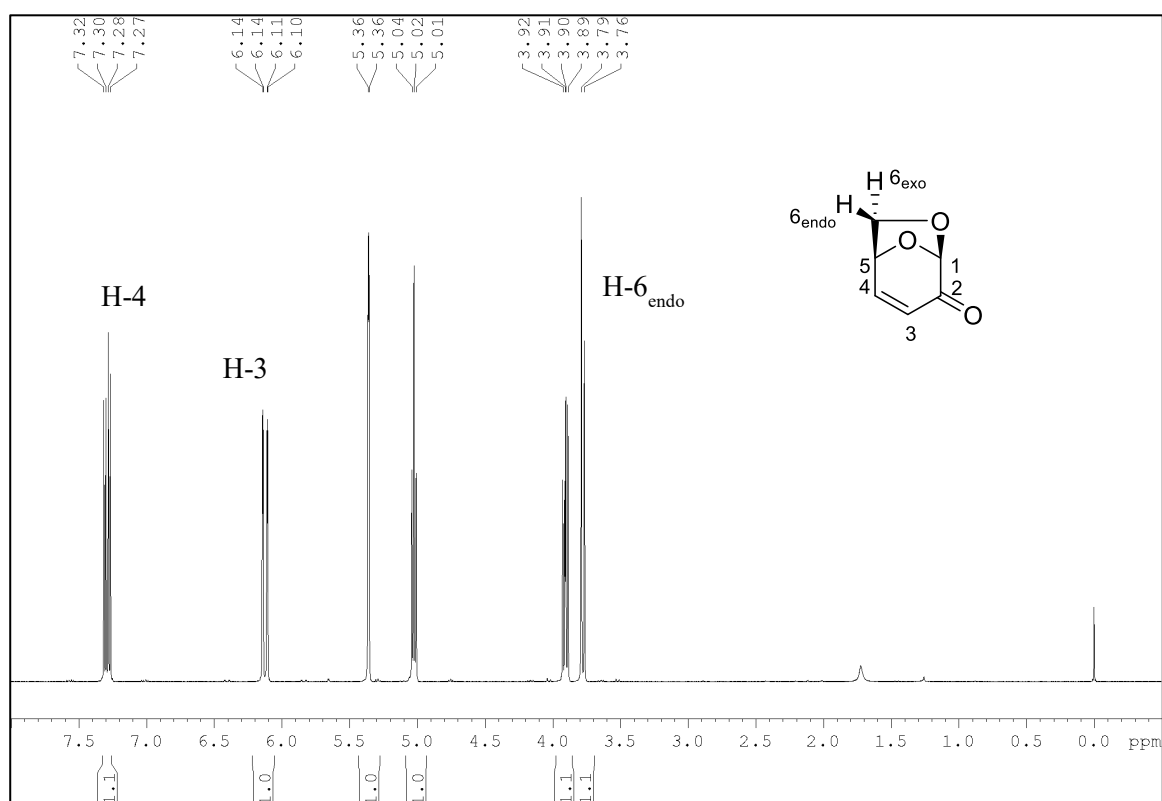


Figura 11

3.1.3. Desarrollo de intermediarios sintéticos a partir de 1

3.1.3.1. Síntesis alcohol alílico 2

Una vez obtenida levoglucosenona en forma eficiente, se procedió a realizar el primer paso de reacción, el cual consiste en una reacción de reducción del grupo carbonilo, con la finalidad de obtener el alcohol alílico **2**.

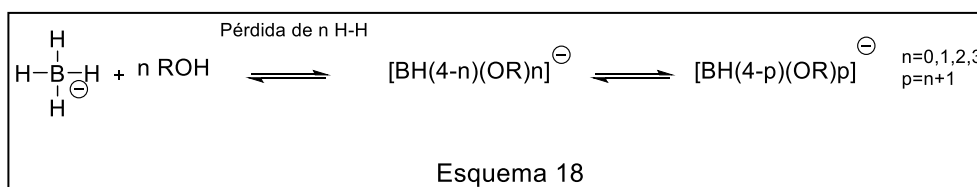
Existen antecedentes en la literatura con respecto a esta reacción de reducción, empleando distintos agentes reductores como hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) en éter etílico o borohidruro de sodio (NaBH_4) en agua, etanol o metanol.^{52,120,124} En todos los casos se obtuvo el alcohol alílico **2** como producto cristalino con rendimientos que varían entre 51 y 92% de acuerdo a las condiciones experimentales empleadas.

Por lo general, los hidruros de metales duros que contienen uniones metal-H con carácter de enlace iónico, adicionan la mayoría de los hidruros al grupo carbonilo (adición 1,2), mientras que los hidruros de metales blandos que contienen uniones metal-H con carácter de enlace covalente favorecen la adición conjugada (adición 1,4). Sin embargo, los hidruros metálicos suelen originar una mezcla de productos de reducción 1,2 y 1,4 (reducción de la enona en posición β); y no es habitual la obtención exclusiva de la adición 1,2 con un buen rendimiento.

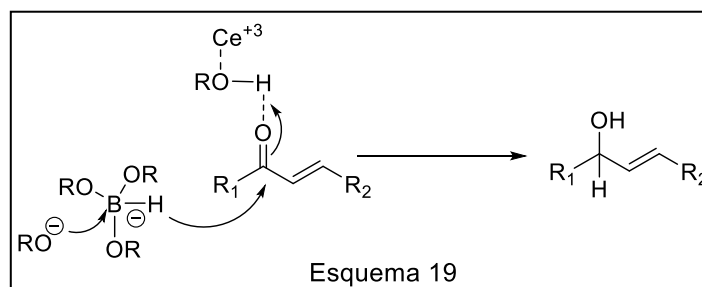
La reducción del grupo carbonilo fue realizada utilizando NaBH_4 como agente reductor en presencia de cloruro de cerio heptahidratado ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), condiciones que son más fáciles de manipular experimentalmente que el LiAlH_4 . La reacción de reducción que utiliza la mezcla de reactivos de NaBH_4 y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ es conocida como la “reducción de Luche”,^{125,126} y permite lograr la reducción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de modo selectivo, es decir, favoreciendo únicamente la formación del alcohol alílico y no el producto de adición conjugada.

Los grupos carbonilos necesitan un nucleófilo duro para que ocurra la adición 1,2. El NaBH_4 , a diferencia del LiAlH_4 , es un agente reductor blando. Por lo tanto, para incrementar el poder reductor se reemplazan los hidruros que se encuentran como ligandos, por grupos alcóxidos, y la especie activa en la reducción de Luche se cree que es un alcoxi-borohidruro, el cual al reaccionar en conjunto con el catión de cerio, actúa como un agente reductor duro. El mecanismo de la reacción es complejo debido a que se forma más de un tipo de alcoxi-borohidruro. Por lo tanto, las dos funciones que cumple el Ce^{+3} son las siguientes:

1. Catalizar la metanólisis/etanólisis del NaBH_4 (Esquema 18):



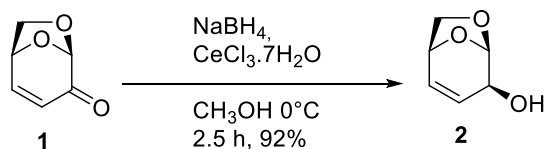
2. Aumentar la electrofilicidad del átomo de carbono carbonílico. El Ce^{+3} no se coordina al átomo de oxígeno del grupo carbonilo como podría esperarse, sino que tiene preferencia por el átomo de oxígeno del solvente (se observó por espectroscopía de resonancia magnética nuclear que los iones de lantánidos se coordinan preferentemente a alcoholes en lugar de unirse a grupos carbonilos),¹²⁷ lo cual aumenta la acidez del medio e indirectamente activa el carbonilo de la enona (Esquema 19).



Las características más sobresalientes de la reducción Luche son:

- ✓ Las enonas cíclicas y acíclicas se reducen a los alcoholes alílicos correspondientes con un excelente rendimiento, y prácticamente no se observa adición conjugada 1,4.
- ✓ Entre los diferentes reactivos estudiados, el cloruro de cerio heptahidratado demostró una mejor selectividad en la adición 1,2.
- ✓ Las reacciones se llevaron a cabo por lo general a temperatura ambiente y también por debajo de esta misma, sin cambios considerables en los tiempos de reacción.
- ✓ La regioselectividad y el rendimiento no se ven afectados por la humedad, presentando la ventaja de que no es necesario emplear solventes anhidros, por esta razón se puede utilizar el cloruro de cerio heptahidratado.
- ✓ Bajo las condiciones de reacción empleadas, los restantes grupos funcionales no fueron afectados.

Como resultado de la reacción de reducción de Luche se obtuvo el alcohol alílico **2** con un rendimiento del 92% (Esquema 20).



Esquema 20

A través de los análisis de espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se corroboró la estructura del compuesto **2**. Los respectivos espectros son coincidentes con los informados en la literatura.¹²⁸

Las diferencias más importantes en el espectro de RMN de ^1H (Figura 13), respecto al espectro del material de partida **1** son: el corrimiento hacia campos más altos de la señal correspondiente a los protones vinílicos unidos a los C-3 y C-4, la aparición de dos señales adicionales que integran para un protón cada una y que resuenan a 4,33 ppm correspondiente al protón carbinólico unido al carbono C-2 y 2,08 ppm correspondiente al protón del grupo hidroxilo; y el acoplamiento de los protones H-1 y H-2, lo cual se evidencia en la señal de H-1 que aparece como un dd ($J_{1-2}=2,7$ Hz, $J_{1-3}=2,2$ Hz) con un pequeño acoplamiento w con H-3.

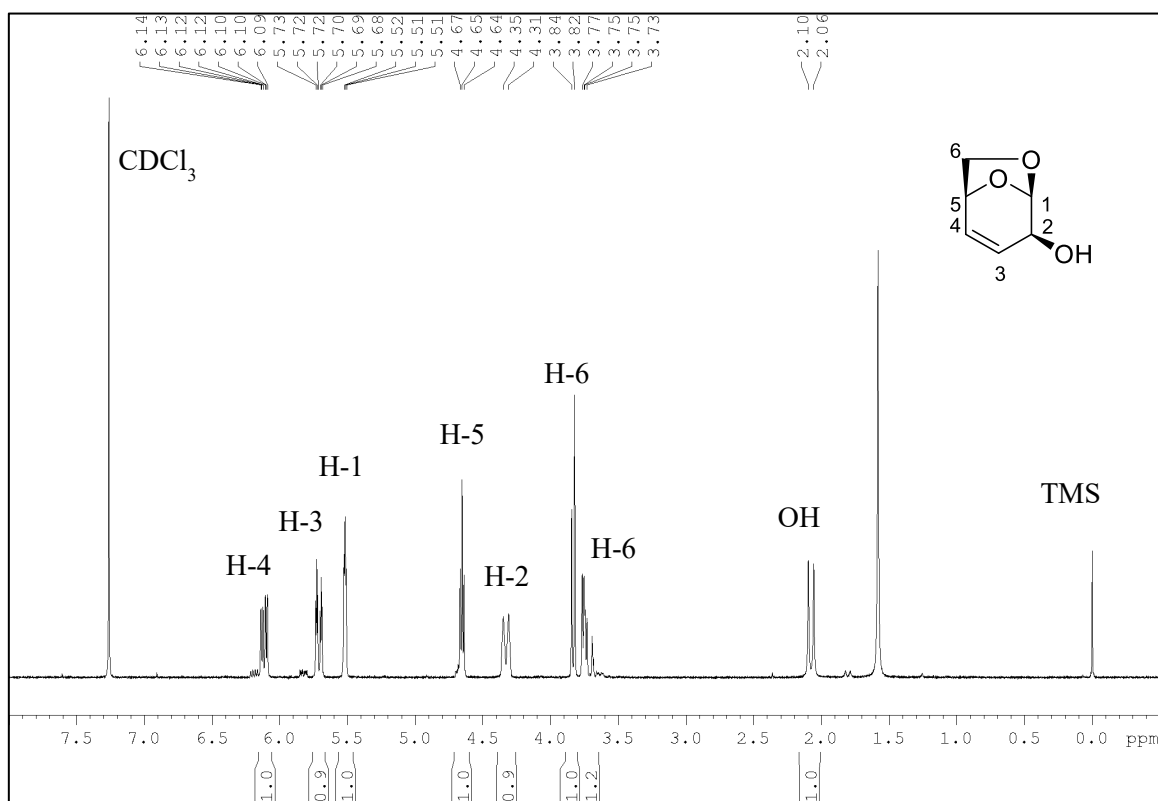


Figura 13

En el espectro de infrarrojo de **2** se observa la aparición de una banda a 3445 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo y la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo.

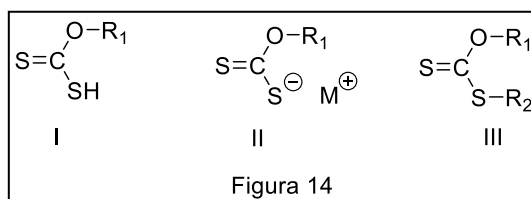
Es de destacarse que el producto obtenido es sólo uno de los dos epímeros posibles. La formación de un solo producto de reacción se explica por el impedimento estérico que produce el puente 1,6- anhidro en la cara β (*endo*) de **1** que imposibilita la aproximación del hidruro por dicha cara.^{57,124}

3.1.3.2. Xantatos

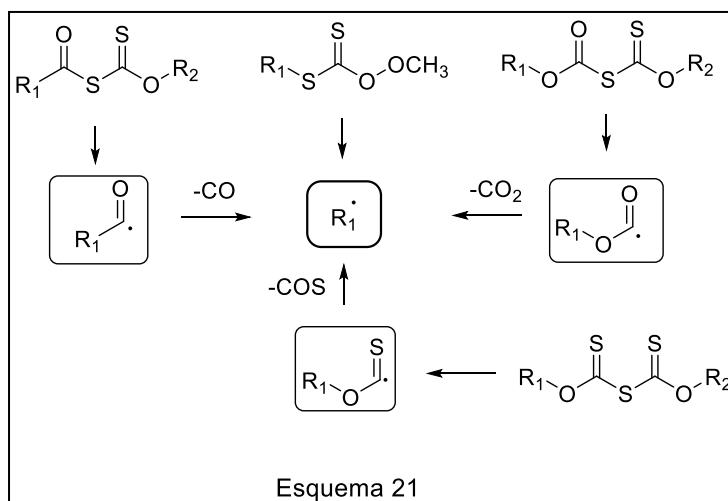
Los radicales libres ofrecen muchas de las características deseadas por los químicos orgánicos sintéticos en comparación con las reacciones organometálicas o iónicas. Generalmente las reacciones radicalarias se realizan en condiciones experimentales suaves y neutras; poseen menor sensibilidad al impedimento estérico, menor susceptibilidad a los efectos del disolvente, menor tendencia de reordenamientos o β -eliminación, y una selectividad que a menudo es complementaria a las reacciones iónicas u organometálicas. Además, las reacciones en las que intervienen los radicales permiten independizarse de las etapas de protección de grupos funcionales, es decir, en muchos casos se evita implementar reacciones de protección y desprotección, minimizando de esta forma el número de etapas en la ruta sintética.

En el vasto arsenal de reacciones sintéticas existentes que ocurren a través de condiciones radicalarias, la metodología basada en compuestos que poseen grupos xantatos ocupa un lugar destacado en síntesis orgánica. La denominación del nombre xantato que proviene del griego *xanthos* (amarillo), se ha atribuido a las sales y ésteres del ácido xántico, así como también de los O-ésteres del ácido ditiocarbónico. Las sales de xantato, se descubrieron en el año 1822 por Zeise,¹²⁹ y los estudios e investigaciones acerca de estos compuestos se han mantenido en gran parte inexplorada en comparación con otros grupos funcionales.

A excepción del ácido xántico (**I**), el término xantato se refiere tanto a las sales (**II**) como al O,S-diéster (**III**) (Figura 14).



Las aplicaciones industriales más relevantes de estos compuestos orgánicos de azufre son: principalmente en la producción de celofán y polímeros relacionados a partir de celulosa, y en segundo lugar en la minería para la extracción de algunos minerales.³⁰⁹ Por otra parte, los xantatos son además ampliamente utilizados en síntesis orgánica, en particular en métodos radicalarios, siendo intermediarios claves en diferentes transformaciones químicas (Esquema 21).

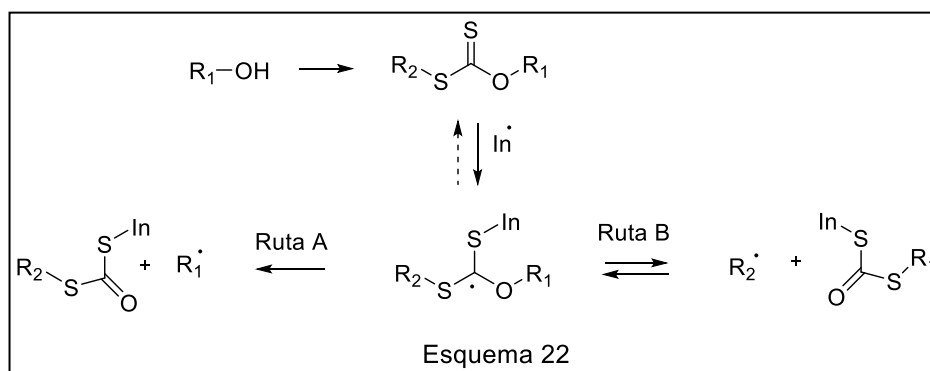


La química de los xantatos y derivados relacionados que contienen un grupo tiocarbonilo se comenzaron a utilizar durante el auge de la química sintética de radicales libres a principio de la década del 70', gracias al trabajo que realizaron Barton y McCombie.¹³¹

La reacción de Barton-McCombie representa un hito importante en la aplicación de procesos radicalarios en síntesis de química orgánica: se han realizado importantes desoxigenaciones, sobre todo en los carbohidratos complejos, que están en gran medida, fuera del alcance de los métodos iónicos y organometálicos conocidos.

En términos generales, la ruptura homolítica del enlace C-O en el grupo xantato (Esquema 22-Ruta A) constituye una herramienta excepcionalmente potente para la producción de radicales a partir de alcoholes, y un gran número de los procesos de formación de enlaces C-C se pueden implementar utilizando este enfoque.

Un desarrollo más reciente se refiere a la generación y la captura de radicales libres por la ruptura reversible del enlace C-S (Esquema 22-Ruta B). Esta última ruta es un proceso versátil que también permite una amplia variedad de transformaciones sintéticamente útiles, sobre todo libre de estaño.



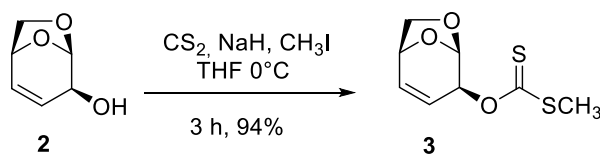
A diferencia de la eliminación Tschugaeff¹³² bien conocida pero poco utilizada, la desoxigenación radical de Barton-McCombie ha tenido un impacto sumamente importante en síntesis orgánica, especialmente para la modificación de hidratos de carbono y como fuente conveniente de radicales a partir de alcoholes en general.^{133,134} Por otra parte, en la literatura se han descriptos diversos tipos de aplicaciones principalmente en el campo de los hidratos de carbono. Sin embargo, una limitación práctica del procedimiento original está en el uso de estannanos utilizados como agentes de transferencia del átomo de hidrógeno. El costo, la toxicidad y las dificultades encontradas frecuentemente en la separación de los residuos de estaño representan serios inconvenientes en el trabajo a gran escala. Varios reactivos alternativos, en su mayoría sobre la base de silicio o fósforo, han sido propuestos para reemplazar al estaño, pero muchos de ellos son costosos y no todos presentan la eficiencia de los estannanos. Es por este motivo que la investigación actual se ha centrado en el desarrollo de nuevos reactivos que sean ambientalmente más amigables, más accesibles y menos costosos. Uno de ellos es el peróxido de lauroilo,¹³⁵ el cual es un eficiente generador de radicales libres y muy fácil de utilizar.

Todos estos antecedentes demuestran la sencillez de la formación de los xantatos como grupos funcionales, como así también, la versatilidad y la importancia que presentan estos compuestos.

3.1.3.2.1. Síntesis xantato alílico 3.

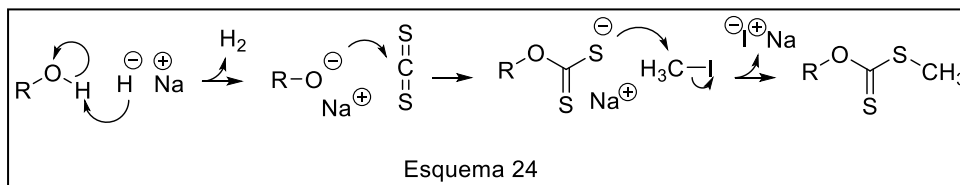
En base a las propiedades mencionadas anteriormente, y en la factibilidad de eliminación a través del uso de iniciadores de radicales libres, se decidió realizar la síntesis del metil xantato con el propósito de obtener un buen grupo saliente en el C-2 del anillo piranósido. Por medio de la literatura se encontró una metodología general para la formación de dicho grupo funcional a partir de alcoholes,¹³⁶ la cual consiste en utilizar como reactivos disulfuro de carbono (CS₂), yodometano (CH₃I) e hidruro de sodio

(NaH), en THF anhidro. A partir del alcohol alílico **2**, se obtuvo el xantato alílico **3**, con un rendimiento del 94% preservando la estereoquímica del C-2 (Esquema 23).



Esquema 23

El mecanismo de reacción propuesto para la formación del xantato alílico se basa en que el NaH sustrae el protón relativamente ácido del alcohol formando el alcóxido correspondiente. Éste último ataca al carbono electrofílico del CS₂ originando un intermediario aniónico que posteriormente realiza un S_N2 sobre el CH₃I, generando el producto deseado (Esquema 24).



En el espectro de RMN de ¹H de **3** (Figura 15), la señal más sobresaliente es un singlete que integra para tres protones que presenta un desplazamiento químico a 2,59 ppm, el cual corresponde al grupo tiometilo.

En comparación con el espectro correspondiente al alcohol alílico **2**, la señal del H-2 se desplazó hacia campos más bajos, esto se explica por la unión de un grupo fuertemente atractor de electrones en el C-2. Por otra parte también se observó la desaparición del doblete correspondiente al protón del grupo hidroxilo existente en el material de partida.

En el espectro de RMN de ¹³C se destacan las señales atribuibles al grupo xantato: 215,8 ppm para el tiocarbonilo y 19,1 ppm para el grupo metilo. A su vez, en el espectro de IR se observó una banda a 1653 cm⁻¹ la cual corresponde al doble enlace carbono-carbono y también a una banda relativamente intensa a 1208 cm⁻¹ atribuible al doble enlace carbono-azufre.

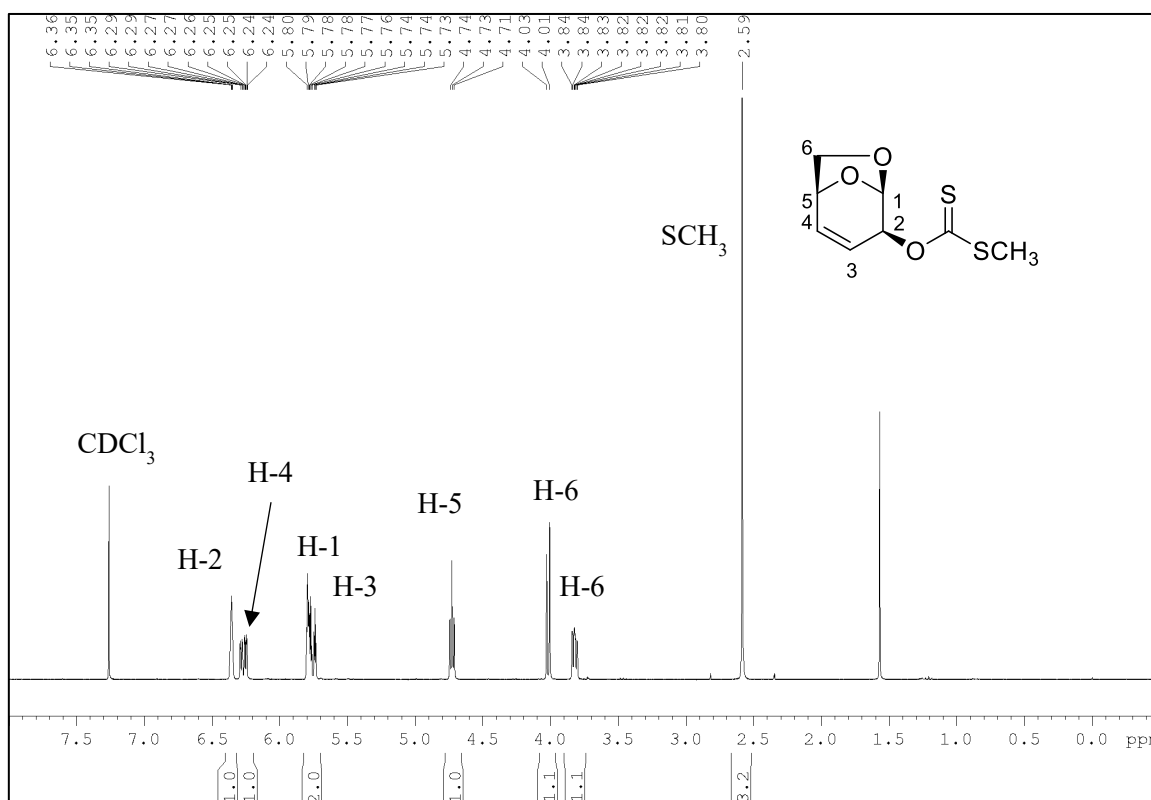
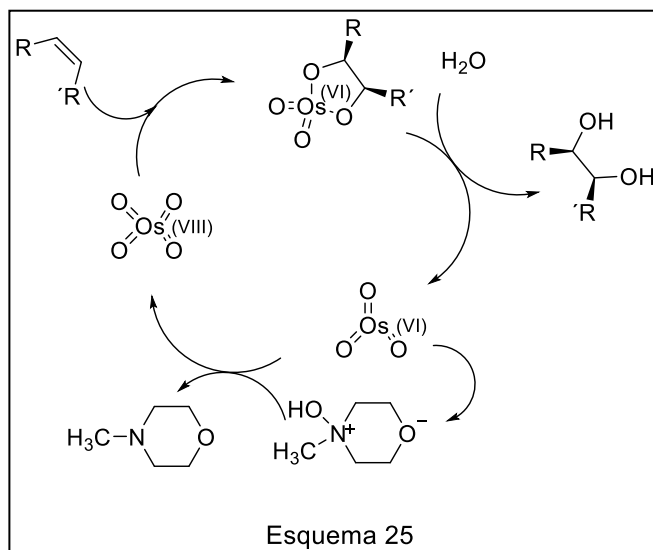


Figura 15

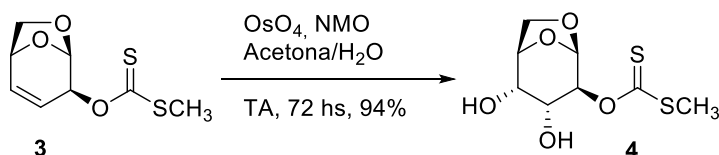
3.1.3.2.2. Síntesis xantato dihidroxilado 4.

Para realizar reacciones de dihidroxilación a compuestos olefínicos, uno de los métodos más conocidos y eficientes es el que utiliza tetróxido de osmio (OsO_4) como oxidante. En bibliografía se encontraron múltiples procedimientos, en los cuales emplean este reactivo, utilizándolo en forma estequiométrica. Otros protocolos utilizan el OsO_4 solamente en cantidades catalíticas, utilizando *N*-óxido de una amina terciaria para poder regenerarlo.^{137,138} Por esta razón y además de su elevada toxicidad, peligrosidad y el alto costo del reactivo, se escogió utilizarlo de forma catalítica, a pesar de que este método podría ocasionar un aumento en los tiempos de reacción.

En el mecanismo de reacción, el OsO_4 se adiciona al doble enlace formando un éster cíclico como intermediario de reacción. Este último es el responsable que el mecanismo de adición sea de tipo *syn*-periplanar. Posteriormente, el éster cíclico sufre un proceso de hidrólisis, facilitando la obtención del diol vecinal como producto, liberando la especie reducida OsO_3 (Os^{VI}). Dicha especie se regenera mediante una nueva oxidación ($\text{Os}^{\text{VI}} \rightarrow \text{Os}^{\text{VIII}}$) gracias a la acción de un agente co-oxidante usado en forma estequiométrica, en este caso se utiliza el *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO). De esta forma se completa el ciclo catalítico, y a partir de allí, se produce un nuevo proceso de dihidroxilación¹³⁹⁻¹⁴¹ (Esquema 25).



A partir del xantato alílico **3**, la etapa siguiente consistió en intentar realizar una *cis*-dihidroxilación del doble enlace por la cara α del sustrato. La reacción se llevó a cabo utilizando OsO_4 disuelto en *t*BuOH, NMO y una mezcla acetona/agua (1:0,5) como solvente, observándose luego de 5 días desaparición de material de partida y formación de un único producto (Esquema 26).



Se observó que esta reacción posee la cualidad de ser altamente diastereoselectiva, dando lugar a un único producto cuya configuración de ambos hidroxilos es α ; lo cual puede racionalizarse probablemente considerando el impedimento estérico en la cara β (*endo*) de la molécula que genera el puente 1,6-anhidro conjuntamente con el grupo xantato, que también se encuentra en posición β de la molécula. Estas características estructurales generan dos nuevos centros estereogénicos (C-3 y C-4).

En el espectro de RMN de ^1H de **4** (Figura 16) se puede observar la desaparición de las señales de los protones vinílicos, respecto al espectro del xantato alílico **3**. El cambio en la hibridación que ocurre en los C-3 y C-4 en esta transformación, origina corrimientos de las señales correspondientes a los protones H-3 y H-4 hacia campos

más altos (4,00 ppm y 4,09 ppm, respectivamente). Por otra parte se pueden distinguir las señales correspondientes a los grupos hidroxilos, como dos dobletes a 2,63 ppm y 2,78 ppm, el primero de ellos solapado con la señal del tiometilo.

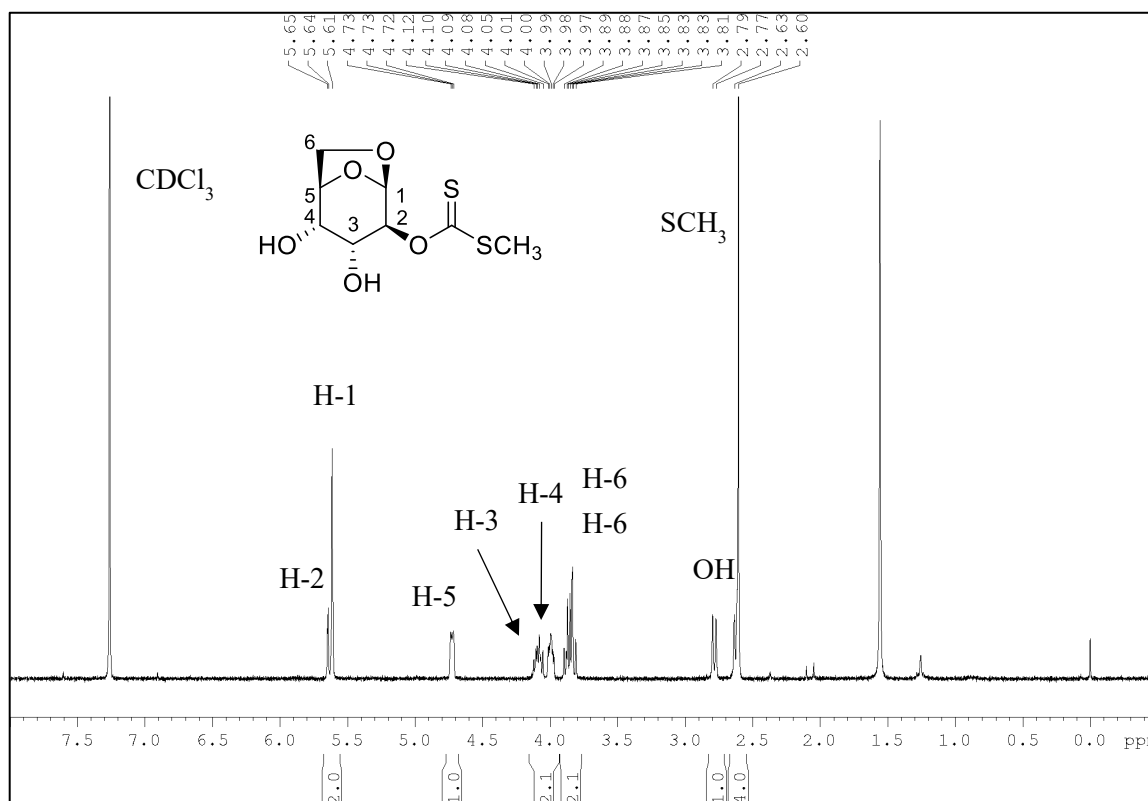
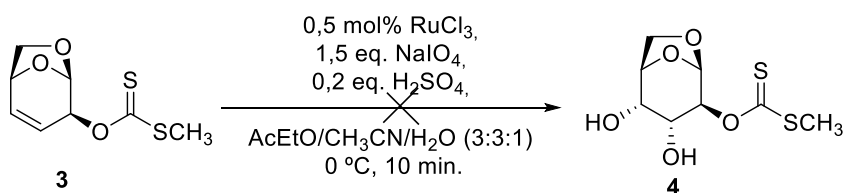


Figura 16

En esta etapa de la síntesis, y a pesar del excelente resultado, se buscó una alternativa con el fin de reemplazar la reacción que utiliza catálisis de OsO_4 por un catalizador de menor toxicidad. En la bibliografía consultada, se encontró que la dihidroxilación bajo catálisis de Rutenio proporciona un fácil acceso a dioles con configuración *syn*. Recurriendo a un protocolo de la literatura científica¹⁴² se trató **3** en presencia de $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ en medio ácido con la finalidad de obtener **4**. Siguiendo este protocolo, se adicionó **3** a una solución conteniendo periodato de sodio (NaIO_4) en una mezcla de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1) y H_2SO_4 (Esquema 27). Este método para dihidroxilación-*syn* catalizada por RuO_4 utiliza sólo el 0,5 % en moles de catalizador en condiciones ácidas.

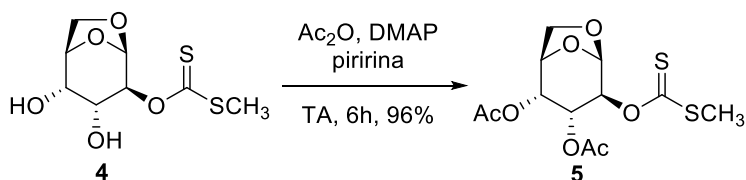


Esquema 27

Si bien existen ejemplos en la literatura de una variedad de olefinas que pueden ser dihidroxiladas mediante este método con buenos rendimientos, en nuestro caso no observamos la formación del producto deseado. Se puede suponer que la presencia del grupo xantato en C-2 es incompatible con este medio oxidante desfavoreciendo la conversión al diol buscado.

3.1.3.2.3. Síntesis xantato diacetilado **5**

En base a la ruta sintética propuesta, se decidió proteger los grupos hidroxilos, teniendo en cuenta que el grupo protector que se utilizara debería ser resistente a condiciones ácidas. Por esta razón, se procedió a la acetilación de los grupos hidroxilos del compuesto **4** en condiciones estándar¹⁴³ La reacción de acetilación se completó en 3 horas obteniéndose el xantato diacetilado **5** con un rendimiento del 98% (Esquema 28).



Esquema 28

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** (Figura 17) mostró dos singletes, los cuales integran para tres protones cada uno, a campos altos. Dichas señales se atribuyen a los grupos metilos de los acetatos. Además, se observó, respecto al espectro del diol xantato **4**, que las señales correspondientes a H-3 y H-4 se desprotegieron a causa del efecto producido por los ésteres formados. Por último, desaparecieron los dobletes pertenecientes a los grupos hidroxilos que aparecían a 2,63 y 2,78 ppm, respectivamente, en el espectro de **4**.

En el espectro de RMN de ^{13}C , se evidencia las señales para los grupos carbonilos con desplazamiento de 169,8 ppm y 170,3 ppm, así como las señales correspondientes a los metilos de los grupos acetato (20,6 ppm y 20,8 ppm).

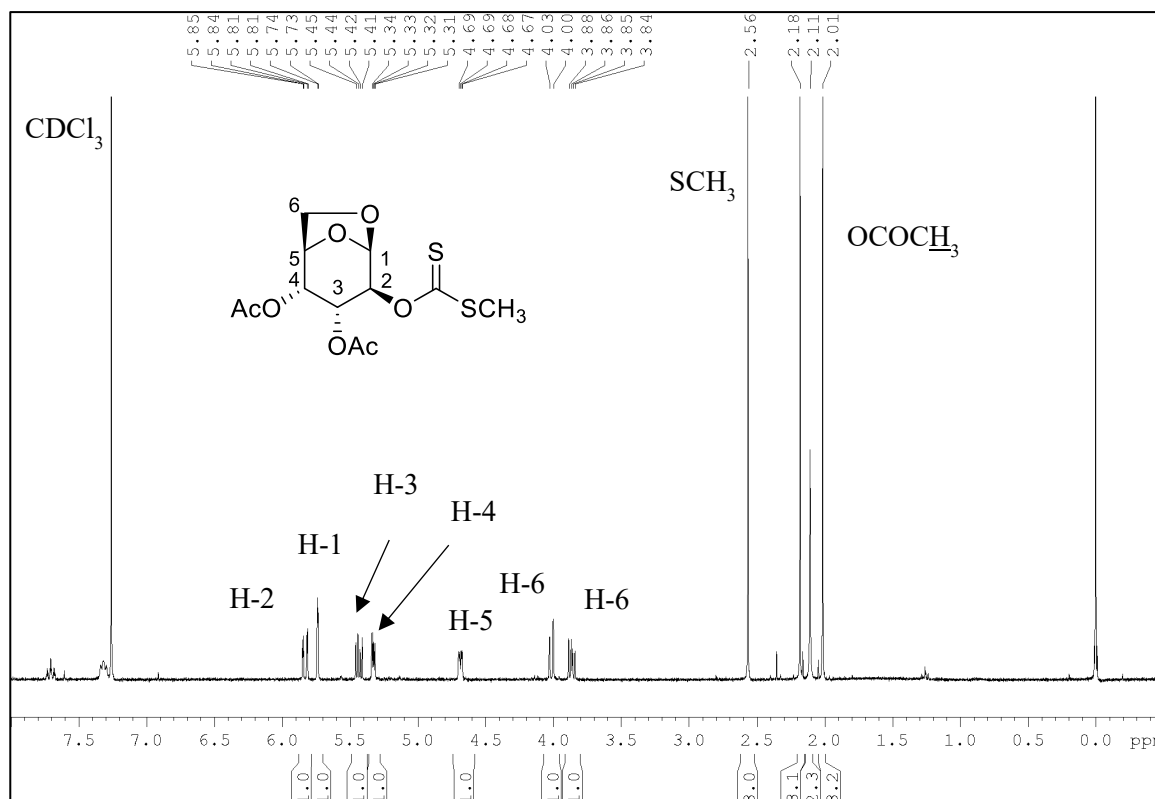
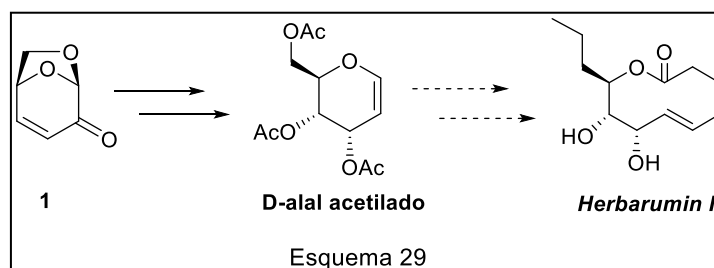


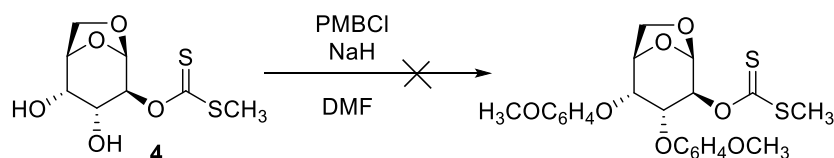
Figura 17

3.1.4. Exploración de la ruta sintética hacia *Herbarumin I*.

Hasta el momento, en nuestro laboratorio,⁹⁵ el paso de protección del compuesto dihidroxilado **4** se llevaba a cabo utilizando grupos acetato (Esquema 29). En el presente trabajo, nos planteamos la obtención del intermediario D-alal protegido pero variando la naturaleza del grupo protector. Para esto, se seleccionó el cloruro de *p*-metoxibencilo (PMBCl),¹⁴⁴ el cual es estable a las condiciones ácidas que se plantean emplear en la secuencia sintética, y además es factible su remoción a través de un método oxidativo en la última etapa de síntesis (Esquema 29).



Así, **4** fue tratado con PMBCl e NaH en DMF durante 48 horas. Se observó desaparición del material de partida y formación de una mancha menos polar por CCD. La única fracción pura que se obtuvo y pudo ser analizada por RMN fue la del reactivo (Esquema 30).



Esquema 30

Dado que el PMBCl es un reactivo de moderada estabilidad,¹⁴⁵ se procedió a obtenerlo sintéticamente para evaluar la protección de **4**. El reactivo se preparó con un rendimiento global del 60% a partir de *p*-anisaldehído mediante un protocolo reportado en la literatura científica que incluye dos pasos. En primer lugar se llevó a cabo una reducción como NaBH₄ para obtener el alcohol correspondiente,¹⁴⁶ el cual luego fue sometido a un tratamiento con HCl concentrado para formar el cloruro.¹⁴⁷

Los datos recolectados del espectro de RMN ¹H del producto sintetizado coinciden con datos publicados (Figura 18).¹⁴⁸

Sin embargo, utilizando el reactivo preparado tampoco se obtuvo el producto de protección esperado no pudiéndose aislar producto alguno de la reacción.

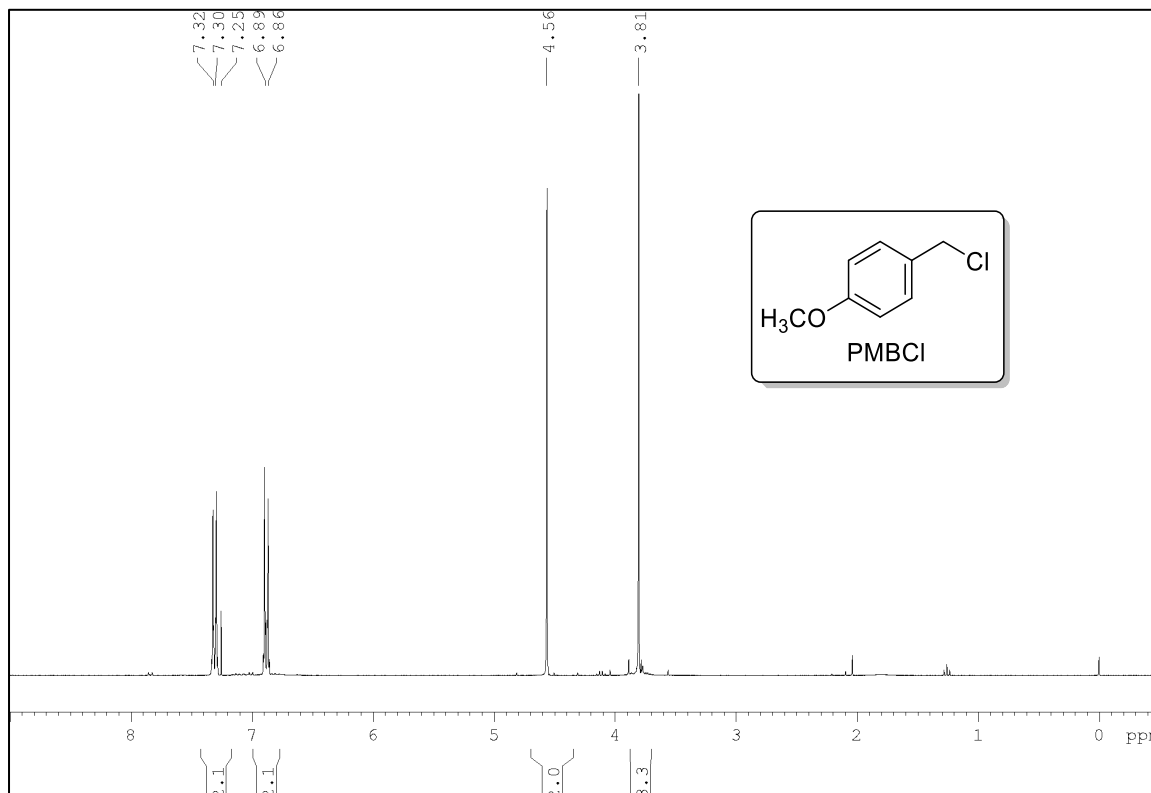


Figura 18

Analizando la estructura del material de partida, el tratamiento con NaH (base fuerte) podría estar afectando la estabilidad del grupo xantato, lo cual podría asociarse con la aparición de múltiples manchas por CCD, con un R_f diferente al del material de partida. En base a estos resultados, se decidió evaluar protocolos alternativos que permitieran continuar con la ruta sintética planteada hacia la obtención del intermediario D-alal protegido.

Se optó por cambiar la identidad de la base e indagando en la bibliografía, se encontró que el tratamiento con óxido de dibutilestaño (Bu_2SnO) e ioduro de tetra-*n*-butilamonio (Bu_4NI), y posterior agregado del PMBCl, podría conducir a la obtención del producto buscado.¹⁴⁹ Al aplicar este protocolo sintético sobre **4**, si bien se observó la aparición de más de una mancha por CCD, pudo aislarse una única fracción. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 19) no se evidenciaron las señales esperadas para el compuesto di-O-para metoxi bencilado. No obstante, se observó que podría tratarse del compuesto mono protegido, debido a la desaparición de una de las bandas atribuible a los grupos hidroxilo. Sin embargo, la posición del grupo hidroxilo y del grupo PMB no pudo ser definida por RMN en este compuesto (*).

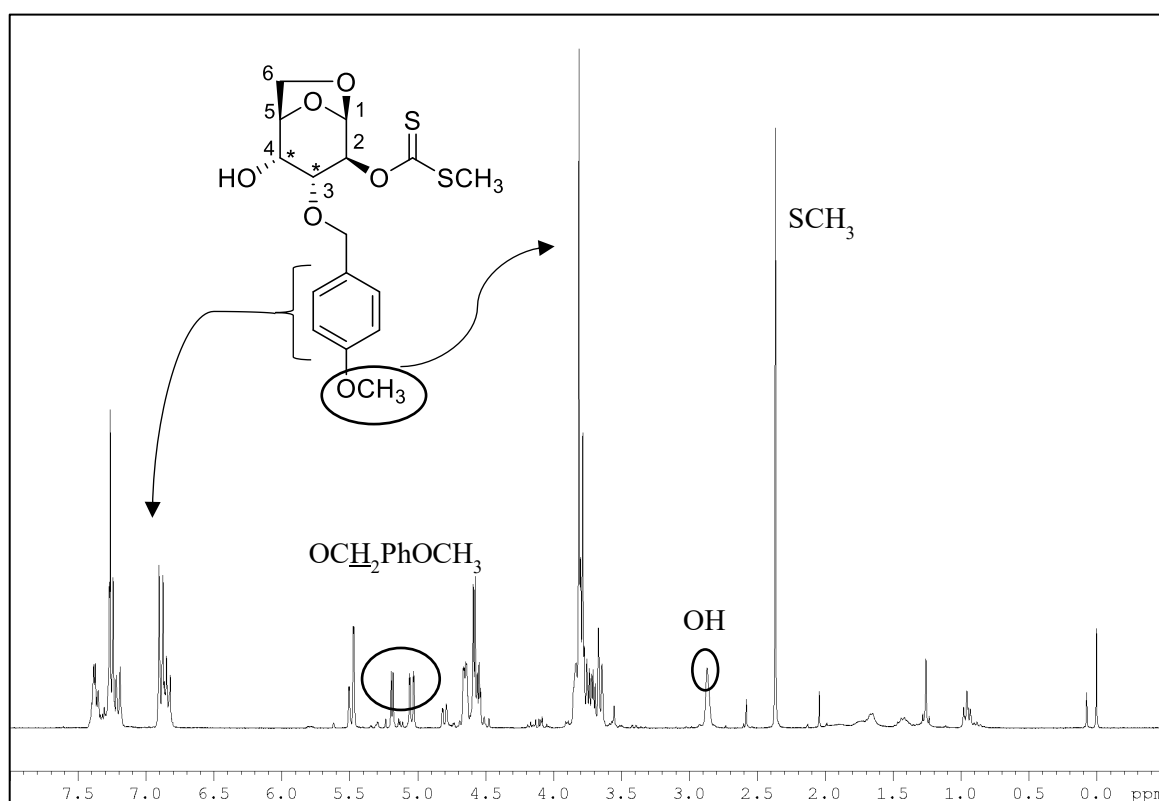
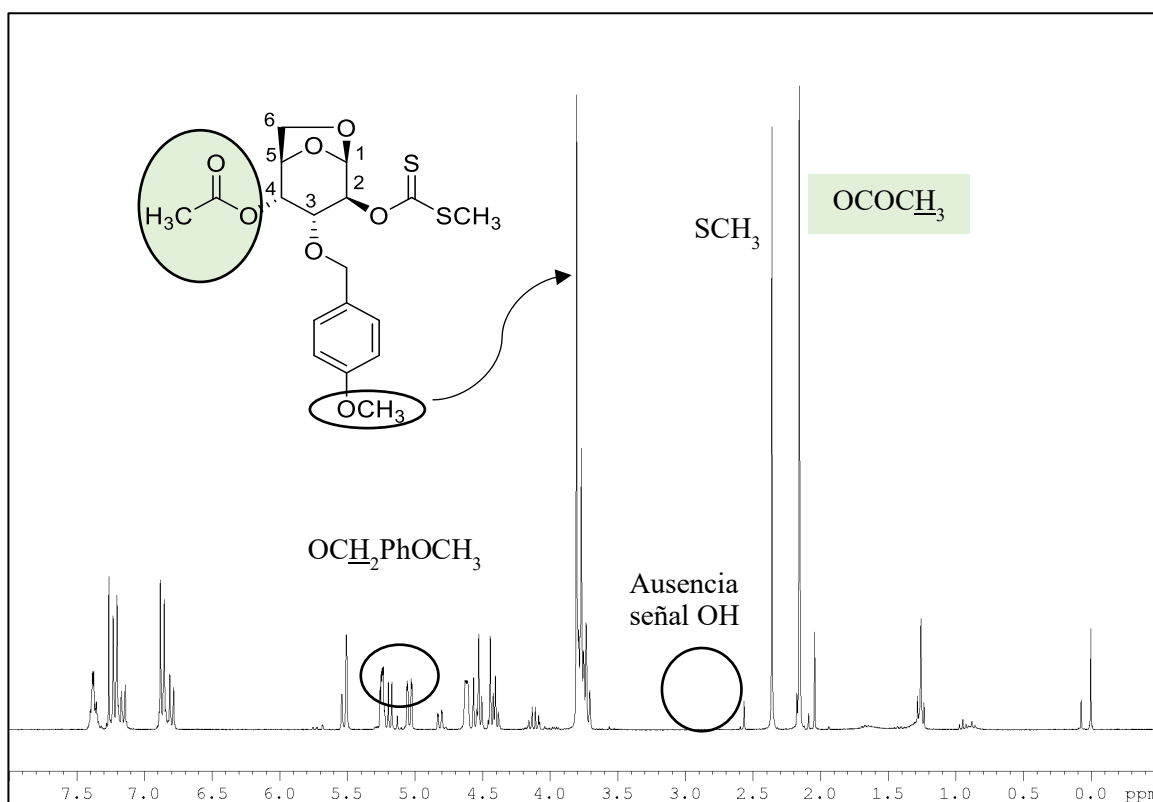
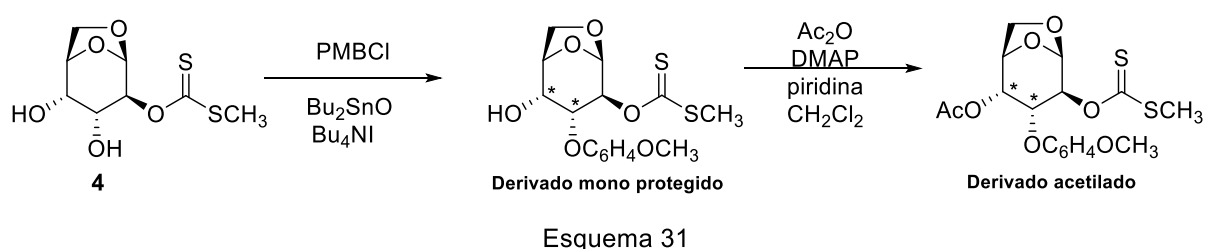


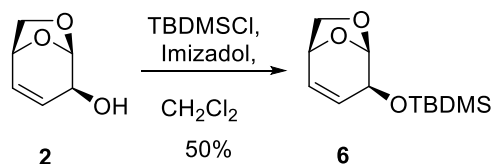
Figura 19

Con el fin de esclarecer estos resultados, y dado que las bajas cantidades obtenidas del compuesto en cuestión no resultaron suficientes para realizar su análisis espectroscópico completo, se procedió a la acetilación del mismo para corroborar la hipótesis de formación del derivado monobencilado (Esquema 31). En este caso, el espectro de RMN de ^1H (Figura 20) evidencia la aparición de una sola señal correspondiente metilo del grupo acetilo y desaparición de la señal para el grupo hidroxilo, a pesar de ello la posición del grupo acetato y del grupo PMB tampoco pudo ser definida por RMN.



Dada la imposibilidad de obtener el compuesto diprotegido, se decidió modificar la estrategia de síntesis. Para ello, primero se protegió el alcohol alílico, evitando llevar

a cabo la protección del diol en presencia del grupo xantato, el cual se ve afectado en dichas condiciones. Así, el compuesto **2** se disolvió en CH_2Cl_2 y se adicionó imidazol y cloruro de *t*-butil dimetilsililo (TBDMSCl),¹⁵⁰ obteniéndose el compuesto sililado **6** (Esquema 32).



Esquema 32

El espectro de RMN de ^1H de **6** (Figura 21), evidencia la aparición de las señales correspondientes al grupo TBDMS (0,00 ppm y 0,80 ppm) y desaparición de la señal del grupo hidroxilo, mientras que no se observan cambios significativos en el desplazamiento químico del resto de las señales respecto al material de partida. Los datos espectroscópicos del compuesto **6** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.¹⁵¹

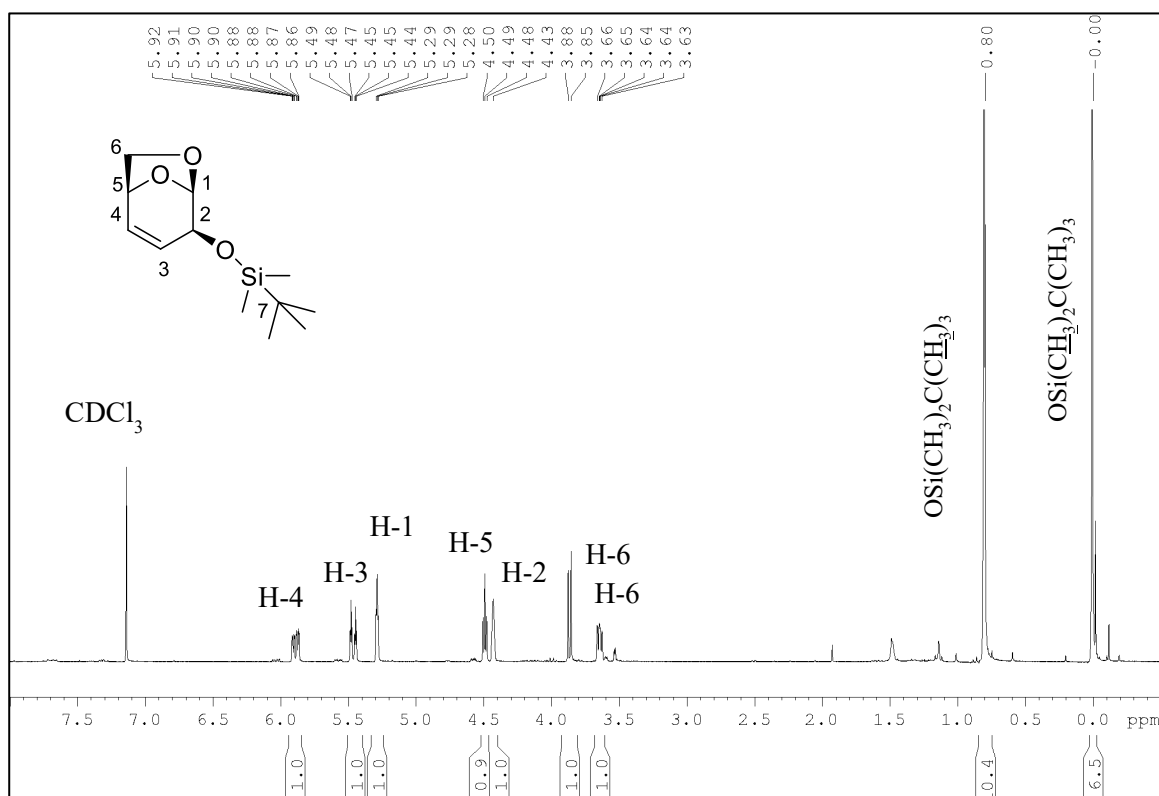
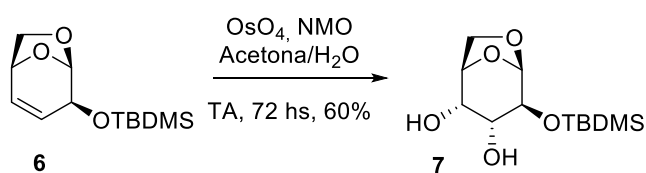


Figura 21

A continuación, el derivado sililado **6** fue sometido a las condiciones de dihidroxilación, dando lugar a la formación del compuesto **7** (Esquema 33).



Esquema 33

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **7** (Figura 22) se puede observar la desaparición de las señales de los protones vinílicos, respecto al espectro del derivado sililado **6**. A su vez, se evidencia un corrimiento de las señales para estos protones (H-3 y H-4) hacia campos más altos (3,57 ppm y 3,76 ppm, respectivamente). Por otra parte se pueden distinguir las señales atribuibles a los grupos hidroxilos, como dos dobletes a 2,15 ppm y 2,34 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) se observa el corrimiento del desplazamiento químico a campos más altos de los carbonos C-3 (70,5 ppm) y C-4 (70,9 ppm) respecto al material de partida, debido a la desaparición del doble enlace y la consecuente introducción de los grupos hidroxilos. El espectro de IR de la estructura obtenida mostró una banda intensa y ancha en la región de 3400 cm^{-1} , típica de compuestos con sustituyentes hidroxilo.¹⁵¹

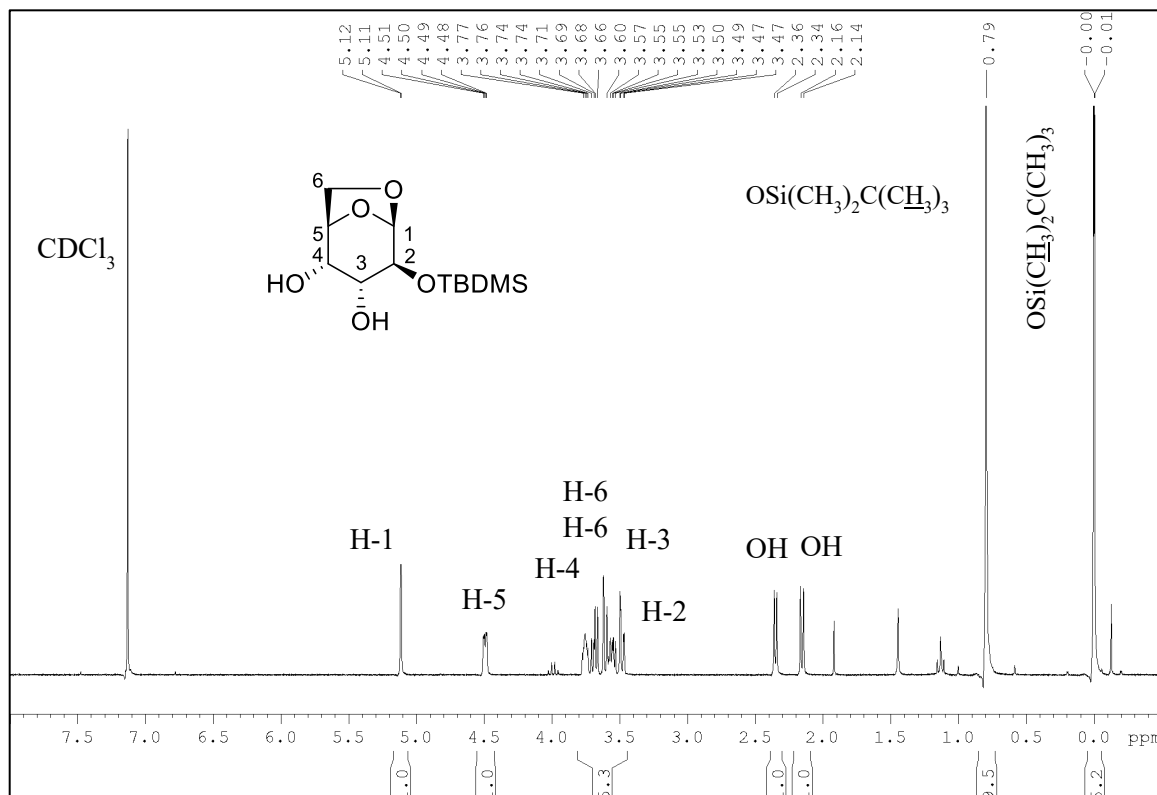


Figura 22

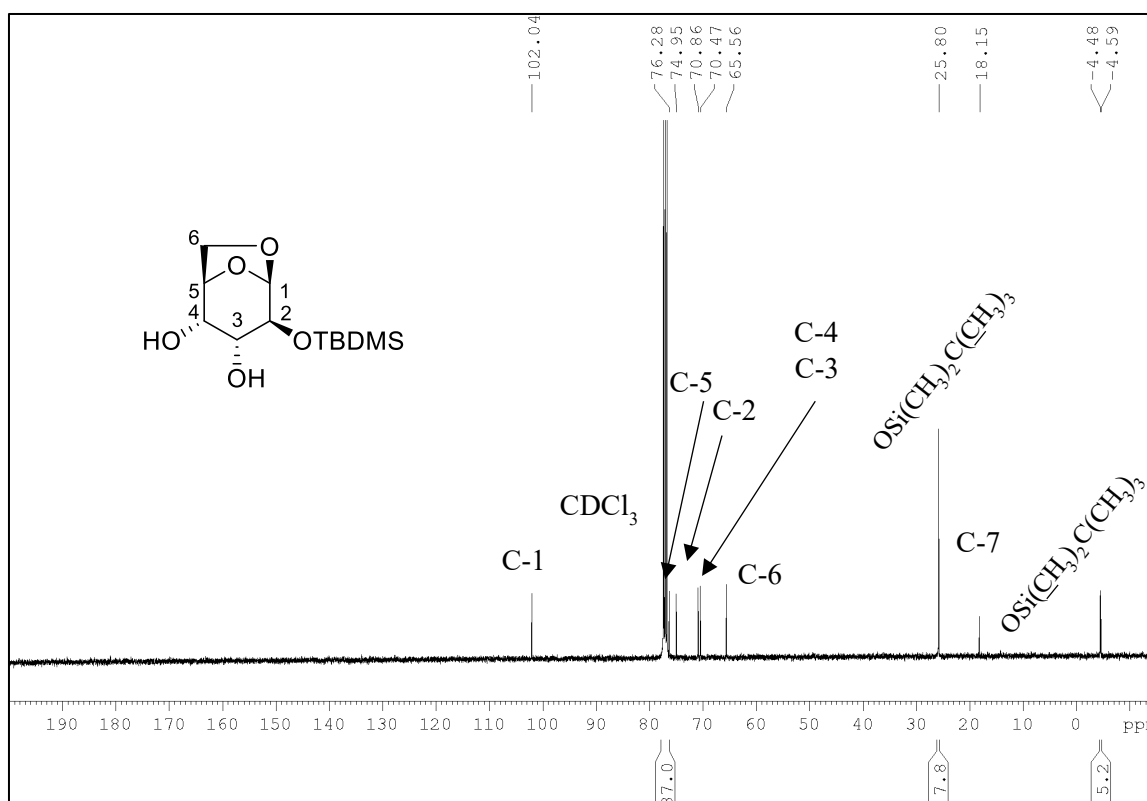
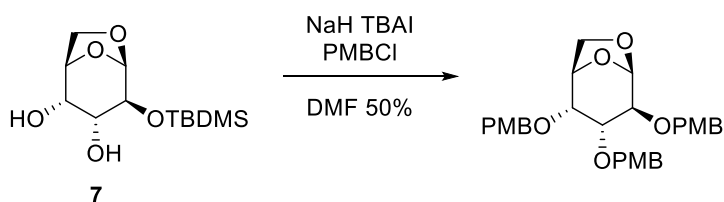


Figura 23

Una vez obtenido el diol de interés, se procedió a la protección con PMBCl siguiendo las condiciones originalmente utilizadas (NaH, TBAI, PMBCl). El producto aislado por purificación cromatográfica fue analizado por RMN ^1H (Figura 24) observándose ausencia de las señales del grupo protector sililado y la aparición de tres señales correspondientes a ArOMe. Puede inferirse por los datos recolectados, que en las condiciones de reacción empleadas podría estar hidrolizándose el grupo TBDMS, formándose un triol protegido como derivado de PMB (Esquema 34). Considerando los resultados obtenidos, el grupo TBDMS también resulta susceptible a las condiciones básicas utilizadas.



Esquema 34

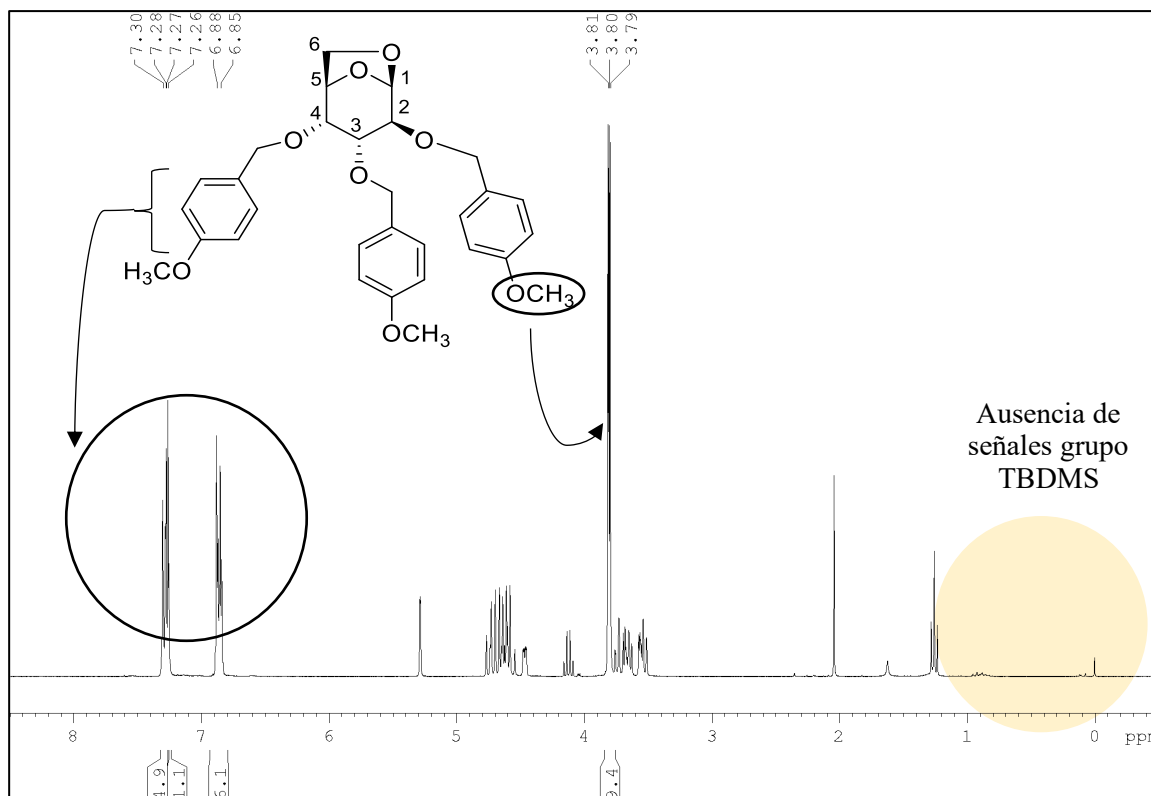
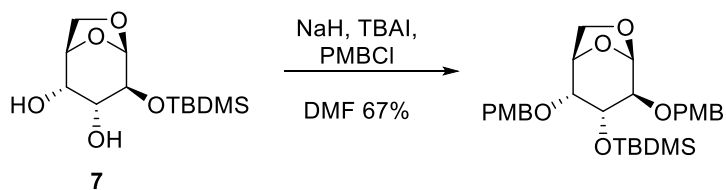


Figura 24

A continuación decidimos evaluar la protección de **7**, pero disminuyendo la cantidad de NaH a la mitad e invirtiendo el orden en el agregado de los reactivos, con el objetivo de ensayar condiciones de reacción menos drásticas que no afecten al sililéter. Luego del tratamiento de **7** en las condiciones planteadas, el análisis espectroscópico de la fracción recuperada (Figura 25) evidencia la presencia de las señales características del grupo TBDMS. Sin embargo, la multiplicidad e integración de las señales son coincidentes con la presencia de más de un producto en la fracción aislada, con lo cual puede suponerse la migración del grupo TBDMS en estas nuevas condiciones de reacción (Esquema 35).



Esquema 35

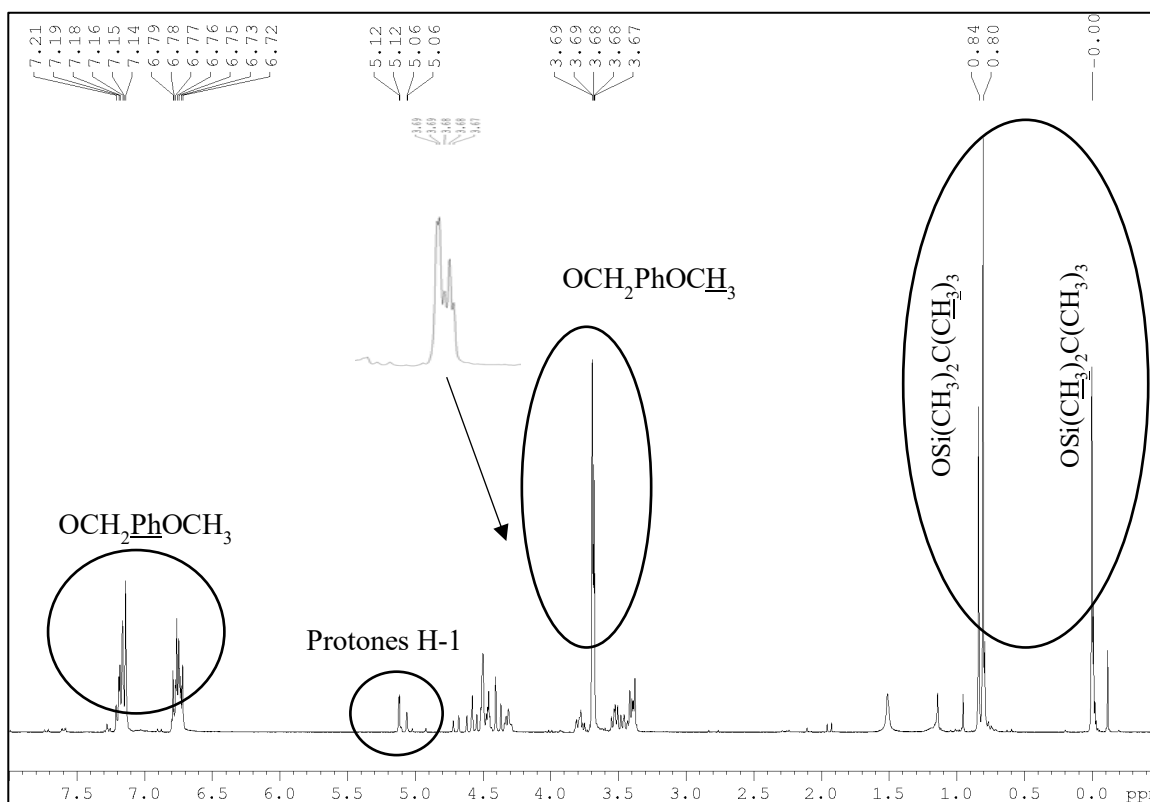
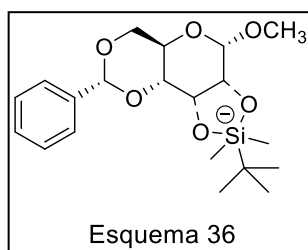
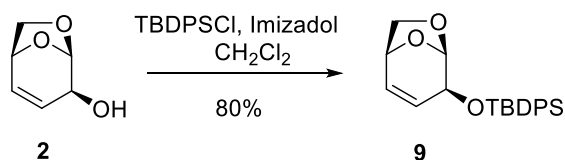


Figura 25

El grupo TBDMS se caracteriza por migrar frecuentemente de un hidroxilo a otro. Esta aptitud migratoria sería dependiente del solvente, dándose de forma más rápida en disolventes próticos, pero también ocurriendo en solventes apróticos. Además, la migración sucede en condiciones básicas, procediendo intramolecularmente a través de un silicio pentacoordinado (Esquema 36).¹⁵²



Considerando que entre los grupos siliados, la variación de los sustituyentes unidos al átomo de silicio determinan características como la estabilidad y reactividad frente a diversas condiciones, se preparó el derivado protegido con *t*-butil difenil sililo (TBDPS) **9** (Esquema 37), el cual según la bibliografía tiene menor tendencia a sufrir migración que el TBDMS.¹⁵³



Esquema 37

El patrón espectroscópico presentado por el compuesto **9** resulta similar al compuesto **6**. En este caso, el espectro de RMN ^1H (Figura 26) muestra las señales pertenecientes al grupo TBDPS. Se observa la señal para los metilos del grupo *t*-butilo con un desplazamiento de 1,08 ppm y la correspondiente a los grupos fenilo entre 7,37 ppm–7,73 ppm. Cabe destacar que a pesar de haber sido purificado por cromatografía en columna, se evidenciaron subproductos derivados del reactivo formados en el medio de reacción. Debido a esto, se observa una integración de los protones aromáticos mayor a la esperada.

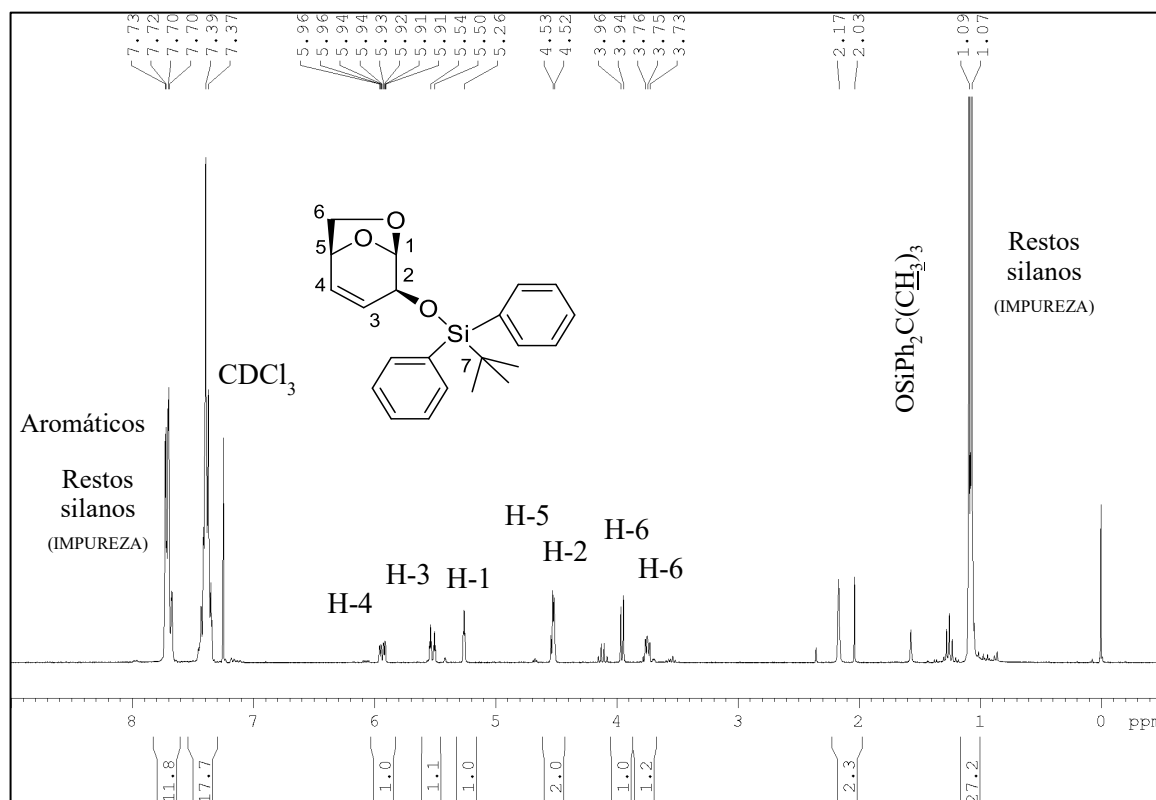
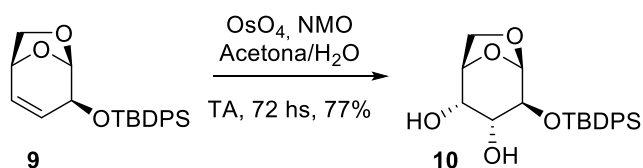


Figura 26

El derivado sililado **9** fue sometido a las condiciones de dihidroxilación dando lugar a la formación del compuesto **10** (Esquema 38).



Esquema 38

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** (Figura 27) presenta un patrón similar al compuesto **7**, observándose la desaparición de las señales de los protones vinílicos presente en el derivado siliado **9** y corrimiento de las señales para estos protones (H-3 y H-4) hacia campos más altos (3,80 ppm a 3,82 ppm). También se evidencian las señales correspondientes a los grupos hidroxilos, como dos dobletes a 2,08 ppm y 2,35 ppm respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) se observa el corrimiento del desplazamiento químico a campos más altos de los carbonos C-3 (70,92 ppm) y C-4 (70,4 ppm) respecto al material de partida, debido a la desaparición del doble enlace y la consecuente introducción de los grupos hidroxilos.

En el espectro de IR se visualiza la aparición de una banda ancha a 3400 cm^{-1} correspondiente a los grupos hidroxilo.

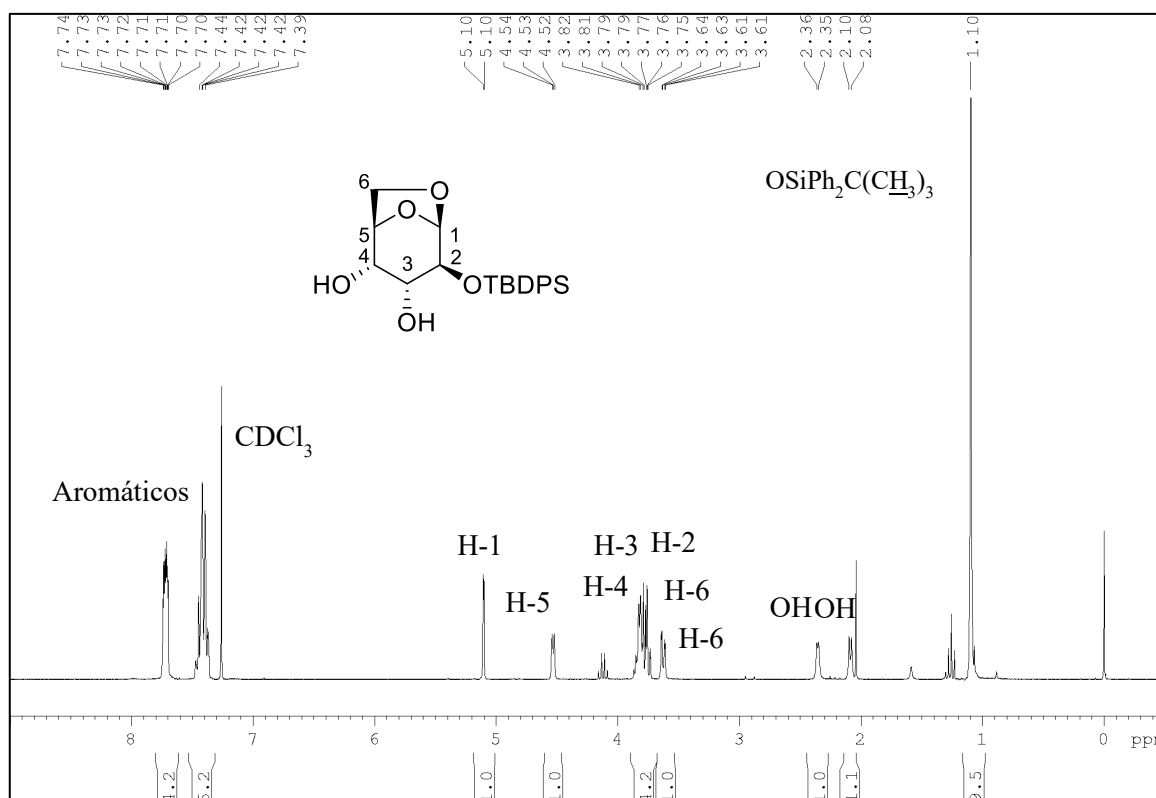


Figura 27

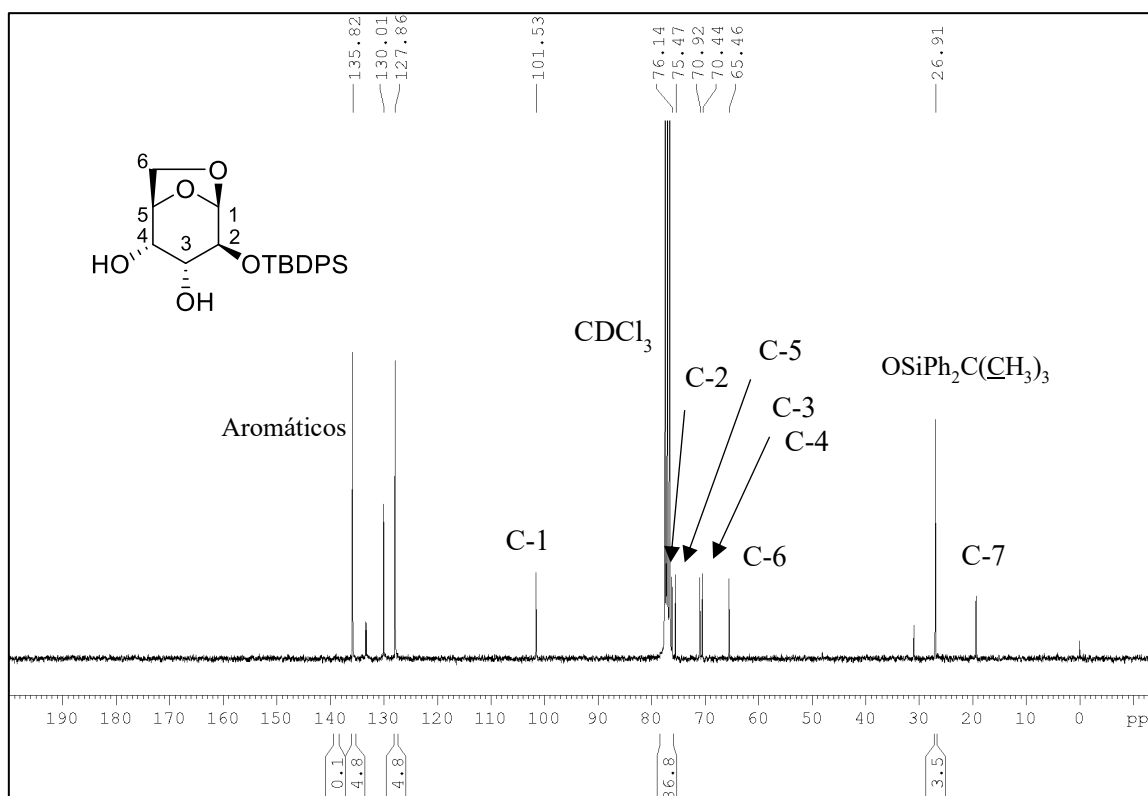
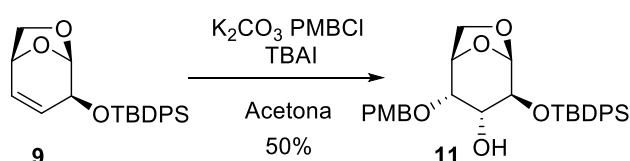


Figura 28

El paso de protección con PMBCl se llevó a cabo variando las condiciones de reacción, utilizando K_2CO_3 ¹⁵⁴ en lugar de NaH como base. Una de las fracciones recuperadas, y que fue posible analizar por RMN de ^1H , nos permitió inferir que se trataba del derivado mono-protégido (Esquema 39).



Esquema 39

En el espectro de RMN de ^1H de **11** (Figura 29) se evidencia la aparición de las señales correspondientes al grupo PMB: protones metilénicos con un desplazamiento de 4,62 ppm y 4,50 ppm, grupo metoxilo con un pico intenso a 3,79 ppm y protones aromáticos con un desplazamiento de 6,85 ppm y 7,20 ppm. Cabe destacar que la integración para estos protones arroja la presencia de un único grupo protector, mientras que se observa también la desaparición de la señal correspondiente a un grupo hidroxilo.

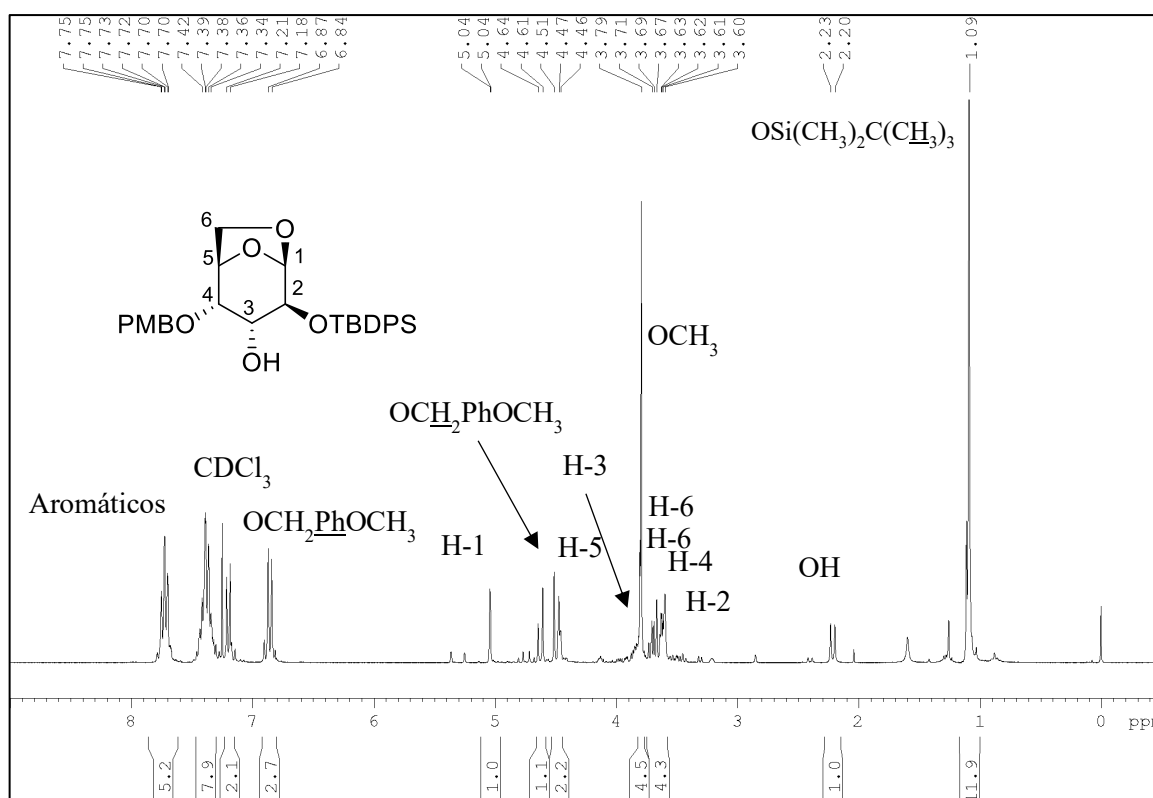


Figura 29

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30) también se observa la aparición de las señales correspondiente al grupo PMB: carbono metilénico (71,9 ppm), carbono del grupo metoxilo (55,3 ppm) y los carbonos aromáticos (114,0 ppm y 129,6 ppm).

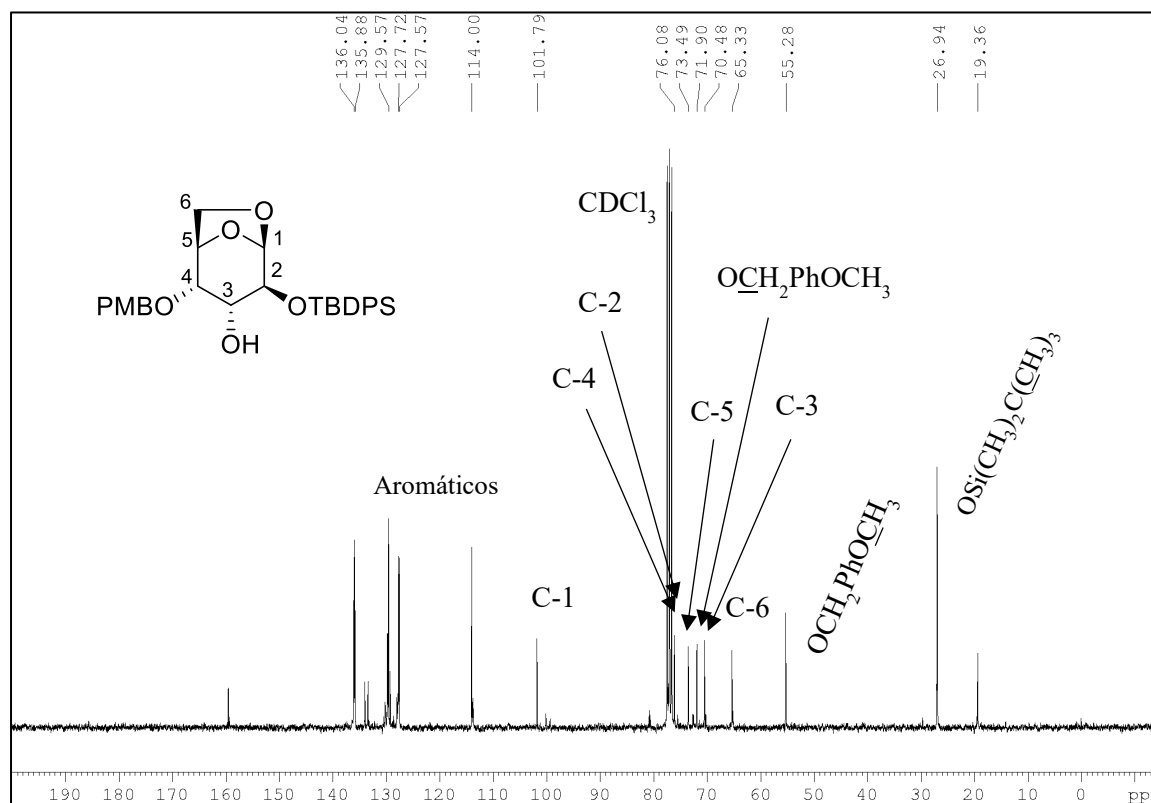


Figura 30

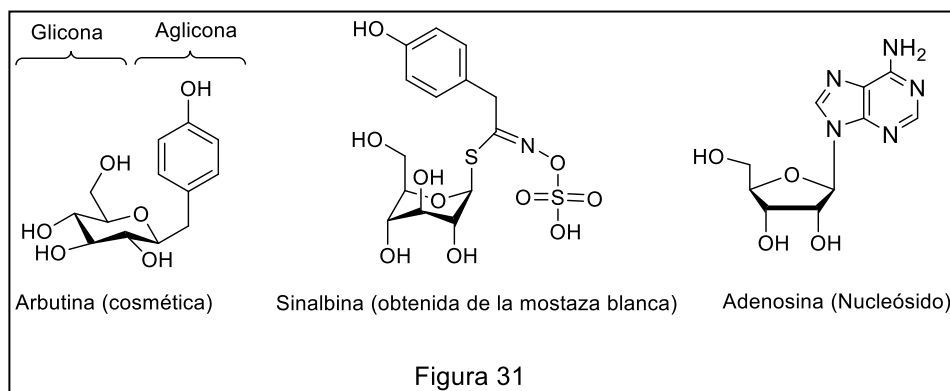
Si bien el espectro de RMN ^1H no permite definir en cual grupos hidroxilo se produjo la protección, en el espectro de RMN ^{13}C se puede observar que la señal de carbono que sufre cambio de desplazamiento químico es la perteneciente a C-4, lo cual nos permite suponer que el grupo protector está en este carbono.

En base a los resultados obtenidos, se desistió temporalmente en proseguir con la ruta sintética propuesta hasta tanto se evalúen en nuestro laboratorio otras estrategias alternativas que permitan salvar los obstáculos encontrados.

3.2. EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL 2-IODOTIOGLICÓSIDO DERIVADO DE LEVOGLUCOSENONA. REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN.

3.2.1. Glicósidos.

Un glicósido es una molécula compuesta por un azúcar que a través de su carbono anomérico se encuentra enlazado a otro fragmento de diferente naturaleza química mediante un enlace *O*-glicosídico, *N*-glicosídico o *S*-glicosídico; a estos últimos se les conocen como tioglicósidos. Para que el compuesto califique como glicósido se requiere que el azúcar esté enlazado a una molécula que no sea un carbohidrato. El azúcar del glicósido se conoce como *glicona* y el grupo ajeno al azúcar, *aglicona* del glicósido (Figura 31). La glicona puede estar constituida por un solo azúcar comúnmente denominado monosacárido, o también por varios azúcares unidos entre sí, designado bajo el nombre de oligosacárido o polisacárido.



Los estudios de relación entre la estructura química y la actividad biológica, arrojan como resultado que:

- ✓ La glicona: es el componente glicídico, que normalmente aporta solubilidad a la molécula, es decir, tiene influencia en la absorción, el tiempo de vida media y el metabolismo.
- ✓ La aglicona: es el elemento farmacoactivo, y suele ser el componente responsable de la actividad biológica presente en el glicósido.

El estudio de la formación de esta unión tan particular es uno de los temas más importantes tanto en el área de la glicobiología como de la química de carbohidratos, debido a la inmensa cantidad de procesos biológicos asociados a los hidratos de carbono, y por sus potenciales aplicaciones biomédicas.¹⁵⁵

La multitud de funciones biológicas realizadas por oligosacáridos y glicoconjugados se deriva de la gran diversidad estructural que ellos presentan. El mayor conocimiento actual sobre la relevancia biológica de esta clase de compuestos, los han tornado en importantes objetivos sintéticos.

A través de los años se han introducido una variedad de métodos para la construcción de las uniones glicosídicas, cada uno con sus distintas ventajas y desventajas. Los donores de glicosilación más utilizados son los tricloroacetimidatos, fluoruros, sulfóxidos, halógenos y tioglicósidos.¹⁵⁶

Dado que la síntesis de oligosacáridos es un proceso que demanda mucho tiempo (debido a la amplia necesidad de la protección de los grupos funcionales, manipulación y las etapas de purificación), el desarrollo de estrategias nuevas y eficaces para el acoplamiento de oligosacáridos sigue siendo un campo de intensa investigación.

En la mayoría de estas estrategias, los tioglicósidos juegan un rol crucial. El éxito de los tioglicósidos en síntesis de oligosacáridos se origina a partir de la estabilidad del grupo funcional -SR en la posición anomérica.

En la naturaleza, la construcción del enlace glicosídico se realiza mediante las enzimas glicosiltransferasas. En las plantas por ejemplo, estas macromoléculas biológicas facilitan el acoplamiento entre la unidad de monosacárido activado UDP-Glc y la unidad aceptora Fru-6-fosfato para sintetizar un precursor inmediato de la sacarosa.

3.2.2. Aplicaciones de los tioglicósidos.

Los glicósidos desempeñan numerosos roles de gran importancia en los organismos vivos. Muchas plantas almacenan productos químicos en forma de glicósidos inactivos; si estos productos son necesarios, se hidrolizan en forma catalítica a través de una enzima y en presencia de agua generando azúcares requeridos para el

metabolismo de la planta. Muchos de estos glicósidos de origen vegetal se utilizan como medicamentos.

Algunos sustratos biológicamente activos son glucósidos y comprenden varias clases importantes de compuestos tales como hormonas, edulcorantes, alcaloides, flavonoides, antibióticos, etc. Diferentes estudios de algunos azúcares como potenciales supresores de la proliferación celular asociada con el cáncer, han estimulado la investigación de los carbohidratos en general y de algunos O-glicósidos en particular.¹⁵⁷

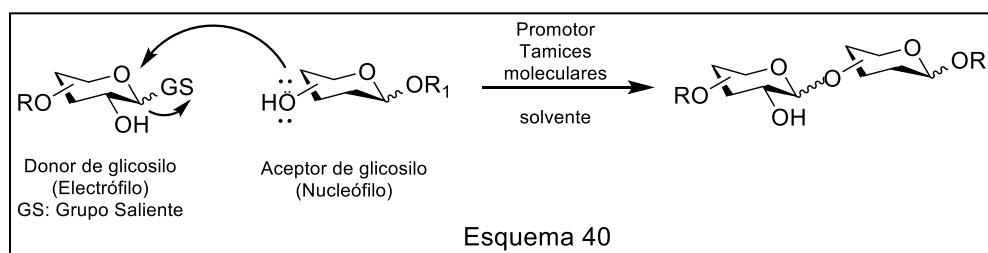
Los glicósidos, en algunos casos, pueden restringir o inhibir la captación celular de algún compuesto en particular, y además puede influir en el transporte a través de barreras importantes como la barrera hemato-encefálica y bloquear la entrada de muchos compuestos en el tejido cerebral. Contrariamente, algunos glicósidos pueden ser transportados activamente en el tejido cerebral utilizando el sistema de transporte de glucosa.¹⁵⁷

3.2.3. Propiedades y características de las reacciones de glicosidación.

Desde el punto de vista sintético, la unión de una unidad de sacárido con otro, generalmente involucra dos etapas:

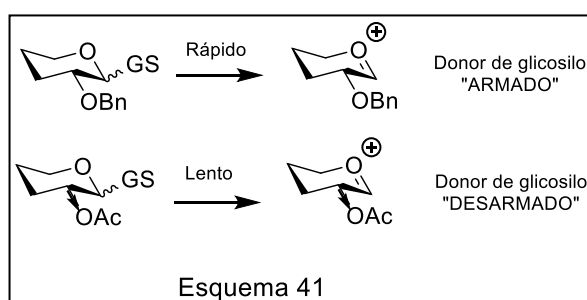
Etapas de activación: se basa en transformar el grupo hemiacetal de un azúcar en el denominado donador de glicosilo, es decir, un sacárido con un buen grupo saliente en su carbono anomérico y con los demás grupos funcionales enmascarados;

Etapas de glicosidación: mediante el empleo de un promotor o activador del grupo saliente, el objetivo es hacer reaccionar el donador de glicosilo con un aceptor de glicosilo, un azúcar o compuesto orgánico adecuadamente protegido que usualmente contiene un único hidroxilo libre. Los promotores se utilizan a menudo en cantidades catalíticas, aunque en ciertos casos pueden llegar a emplearse de manera estequiométrica. Es frecuente que se utilicen otros agregados tales como tamices moleculares o cualquier base que pueda neutralizar el ácido generado (Esquema 40).

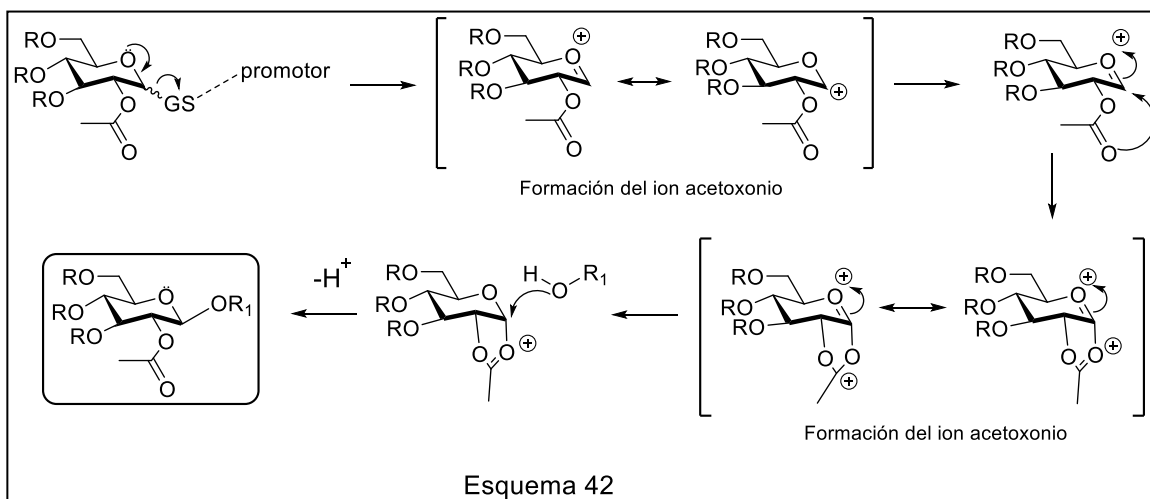


La reactividad en el centro anomérico depende en gran medida de la elección de los grupos protectores, especialmente de aquellos en el carbono adyacente. Los

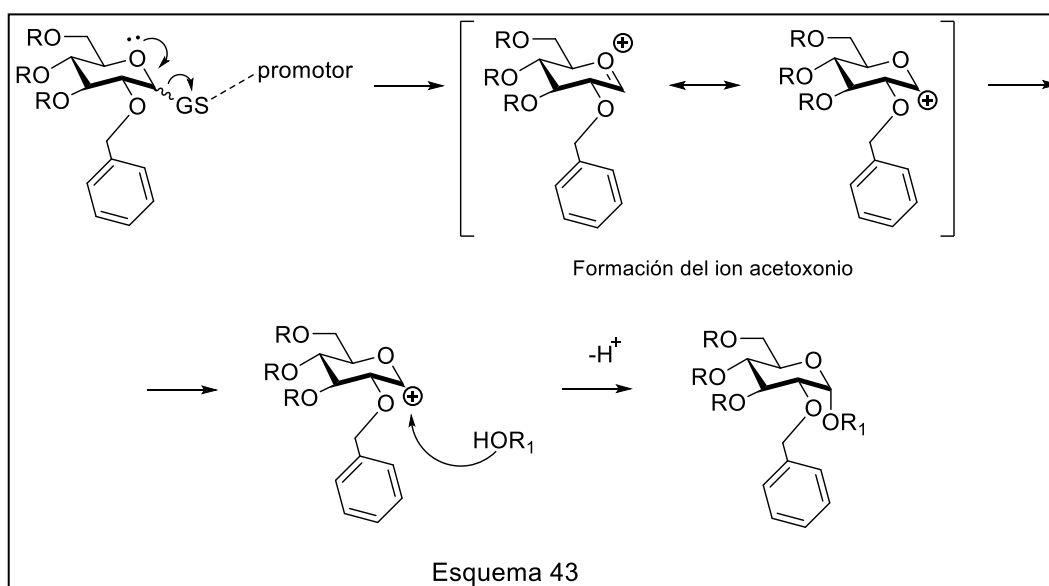
donores de glicosilo se clasifican en: donores armados y donores desarmados.¹⁵⁸ Los donores armados generalmente poseen un grupo éter en el carbono C-2, son más reactivos que los donores desarmados que habitualmente poseen ésteres o amidas en el carbono adyacente. Los grupos ésteres inducen cierta carga positiva en el carbono anomérico haciendo la formación del ion de oxonio un proceso más lento. Cuando se desean grupos protectores idénticos, la reactividad puede ser controlada por diferentes grupos salientes (Esquema 41). La naturaleza del grupo saliente (GS) y su configuración afectarán la reactividad del donador.



Por ejemplo: cuando el donador de glicosilo tiene un grupo protector acetilo en el carbono C-2 (donor desarmado) por la cara α , permite la formación de un ion intermediario acetoxonio (asistencia anquimérica) que bloquea el ataque por la cara α de la molécula permitiendo predominantemente la formación del β -glicósido (Esquema 42).

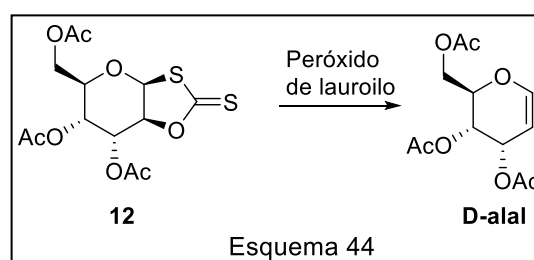


Alternativamente, la ausencia de un grupo de activante en la posición del carbono C-2, permite tanto el ataque por la cara inferior, como la cara superior. Dado que el producto α -glicósido se verá favorecida por el efecto anomérico, este producto α -glicósido predomina normalmente (Esquema 43).



3.2.4. Exploración de la reactividad del sistema de anillo 1,3-oxatolano-2-tiona derivado de levoglucosenona.

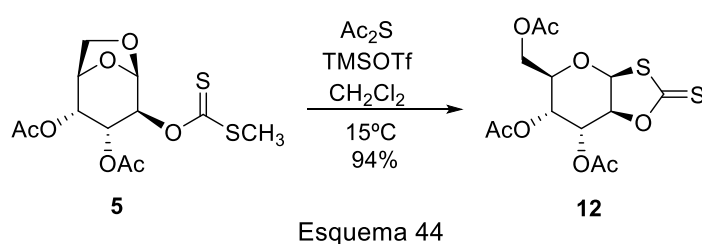
En concordancia con la secuencia sintética planteada en nuestro grupo para obtener productos naturales relacionados con *Herbarumin I*, el intermediario sintético D-alal se obtuvo por una reacción de eliminación del xantato cíclico de 5 miembros cíclico, 1,3-oxatolano-2-tiona **12** (Esquema 44). Este sistema bicíclico plantea una potencial reactividad del grupo funcional 1,3-oxatolano-2-tiona presente en **12**, para ser empleado por ejemplo como material de partida en reacciones de glicosidación.



3.2.4.1. Síntesis del biciclo 1,3-oxatolano-2-tiona **12**

Al tratar el xantato diacetilado **5** disuelto en sulfuro de acetilo con TMSOTf como ácido de Lewis¹⁵⁹ durante seis días a 15°C, la reacción de color amarillo pálido

había sufrido un leve oscurecimiento, observándose por CCD la desaparición del material de partida y la aparición de un nuevo producto más polar. Posteriormente a la purificación por cromatografía en columna, diversos estudios espectroscópicos de RMN uni y bidimensionales permitieron establecer la conectividad atómica del producto de reacción. El análisis de los resultados de estos estudios revelaron que se había producido la apertura del puente 1,6-anhidro del anillo piranósido con la formación concomitante de un anillo de 5 miembros 1,3-oxatolano-2-tiona a través de una novedosa reacción de *trans*-cicloacetalización del grupo xantato, con la sucesiva pérdida de un grupo metilo, y la acetilación del alcohol primario para proporcionar el compuesto **12**, con un rendimiento del 94% (Esquema 45).



A diferencia del material de partida **5** que posee dos grupos acetatos y un grupo tiometilo, el análisis espectroscópico de RMN ^1H del producto de reacción (Figura 32) mostró tres señales distintas que aparecen como singletes atribuidas a los tres grupos acetatos (2,06 ppm, 2,11 ppm y 2,15 ppm), demostrando en esta primera instancia la apertura y acetilación del puente 1,6-anhidro. Además, no se observa la señal del $-\text{SCH}_3$, con lo cual se deduce claramente que el grupo xantato como tal, no se encuentra en la molécula. Los cambios más significativos se observan en los desplazamientos de las señales hacia campos más altos de los protones H-2 (4,98 ppm) y H-5 (4,06 ppm) en relación al material de partida **5**.

Es posible confirmar la apertura del puente 1,6-anhidro gracias al cambio que se produce en el comportamiento tanto en el desplazamiento químico como en los valores de la constante de acoplamiento de la señal del protón H-5 en esta nueva molécula. Se observa que esta última señal no se presenta como un doble doblete como en los casos anteriores en los que se encontraba el puente 1,6-anhidro, sino que aparece como un multiplete. Esta particularidad se produce debido a que las señales de los protones H-6, ya no se encuentran en una conformación rígida, sino que se encuentran con mayor grado de libertad de rotación.

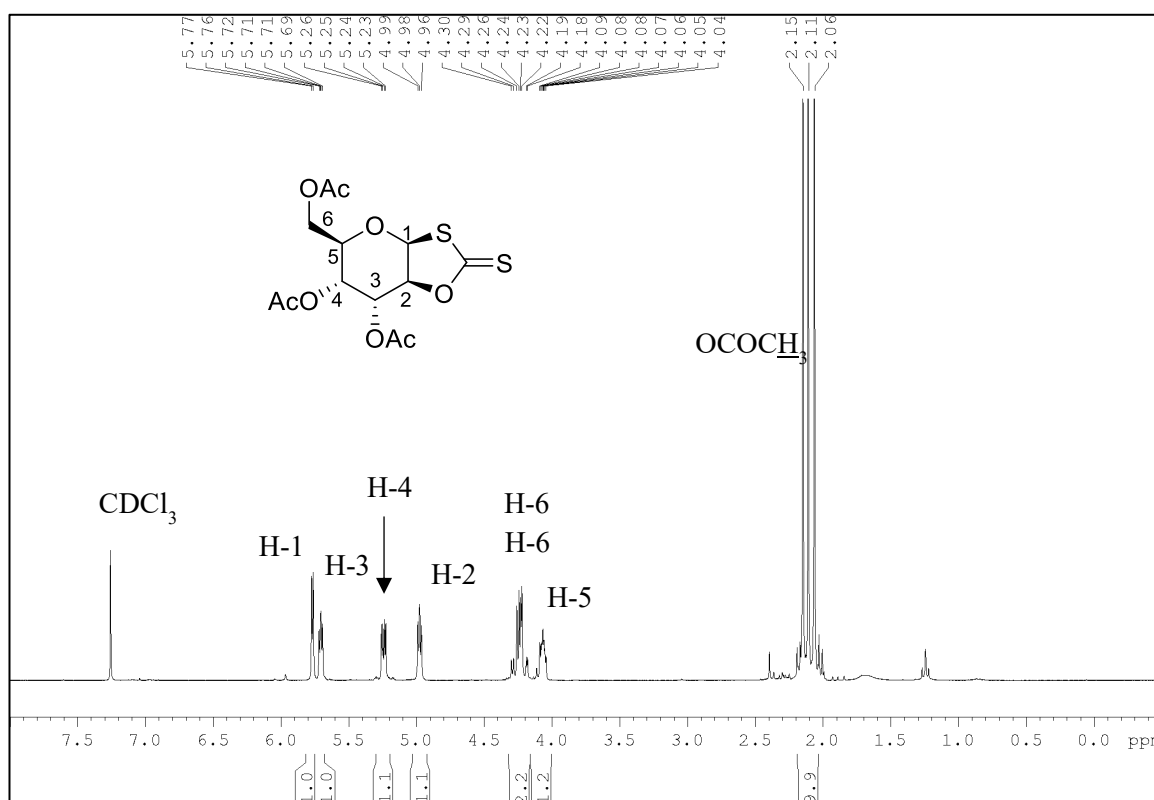
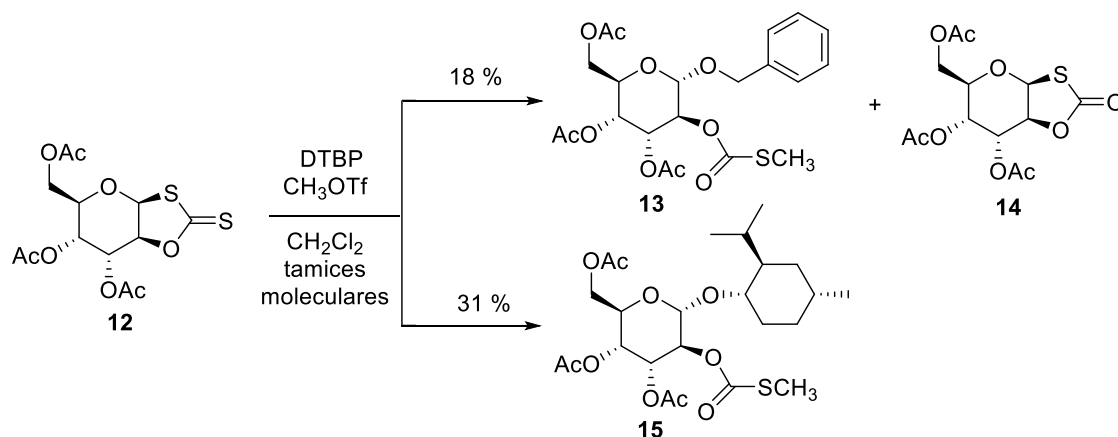


Figura 32

3.2.4.2. Sistema 1,3-oxatolano-2-tiona **12** como donador de glicosilo.

Entre las posibilidades sintéticas aplicables para el sistema 1,3-oxatolano-2-tiona **12**, éste podría ser usado como un donador de glicosilo en reacciones de glicosidación. Las estrategias generales para acoplamiento de glicosilo eficientes y estereoselectivos, siguen siendo un problema central en la química de los carbohidratos.¹⁶⁰ El desarrollo de nuevas clases de donores de glicosilo no solo permitió el acceso a la síntesis rápida y convergente de oligosacáridos, sino que también llevó a descubrir nuevos tipos de enlaces glicosídicos. Los glicosil ditiocarbonatos (xantatos) son donantes atractivos de glicosilo debido a su alta reactividad. La versatilidad del enlace anomérico carbono-azufre se ha demostrado en las reacciones de eliminación y glicosilación. Los sustituyentes que contienen azufre en el centro anomérico pueden activarse selectivamente con promotores electrofílicos blandos para formar especies de glicosilación reactivas.¹⁶¹

En trabajos previos realizados por nuestro grupo,⁹⁶ se estudió el comportamiento de **12** en presencia de alcoholes comerciales como aceptadores de glicosilo: alcohol bencílico y (-)-mentol natural [(1*R*, 2*S*, 5*R*) -2-isopropil-5-metilciclohexanol]. La reacción de glicosidación tuvo lugar cuando se utilizaron reactivos tiofílicos como metilsulfenil triflato o triflato de metilo (CH₃OTf) como promotor en combinación con la base estéricamente impedida 2,6-di-*t*butil-piridina (DTBP) para neutralizar la acidez de la reacción (Esquema 45).



Esquema 45

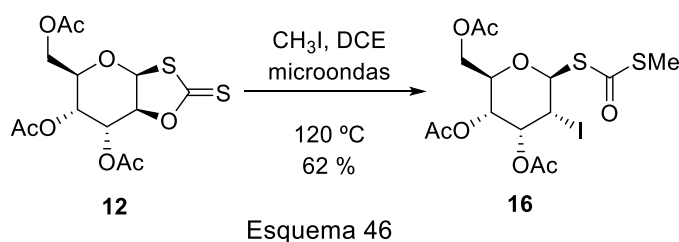
Se obtuvieron dos productos de glicosidación, uno con alcohol bencílico (**13**) y otro con (-)-mentol (**15**) con rendimientos moderados y en ambos casos, con configuración α . La reacción transcurrió con la apertura del anillo oxatolano-2-tiona generándose un tiocarbonato en C-2. En el caso de la reacción con alcohol bencílico también pudo aislarse el producto **14**, un tiocarbonato cíclico.

3.2.4.3. Síntesis del 2-iodo-tioglicósido **16**

Pueden encontrarse en la literatura algunos ejemplos de apertura de anillo de tionocarbonatos con ioduros de alquilo para producir 2-iodo-alquilditiocarbonatos o alquil-xantatos.³³⁴ El producto **16** es un 2-halo-xantato con configuración relativa *cis* entre los carbonos C-1 y C-2. A partir de un tionocarbonato, se han logrado interesantes resultados empleando como fuentes de ioduro y agentes alquilantes, CH₃I e iodo 2-metilpropano.¹⁶²

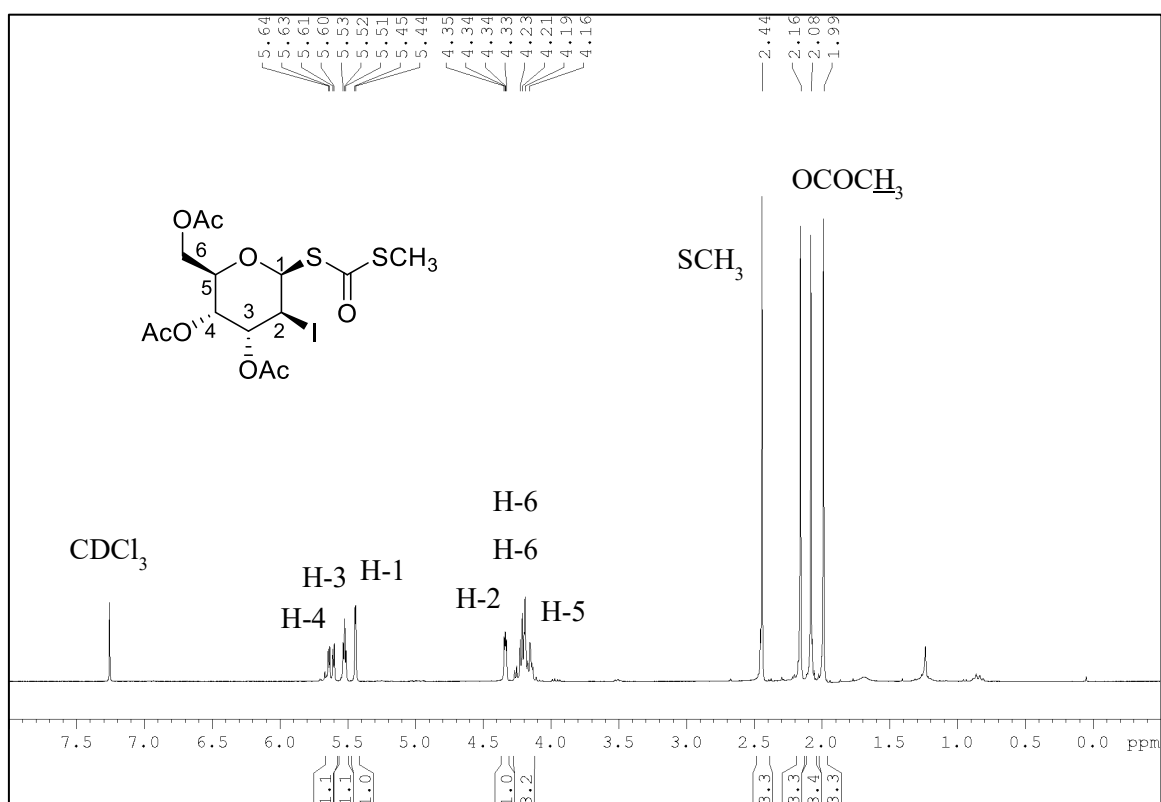
En base a estos antecedentes, se trató el compuesto bicíclico **12** con ioduro de metilo bajo irradiación con microondas. La apertura del anillo del sistema 1,3-

oxatolano-2-tiona se observó en el enlace C-O obteniendo el producto **16** con rendimiento moderado (Esquema 46).

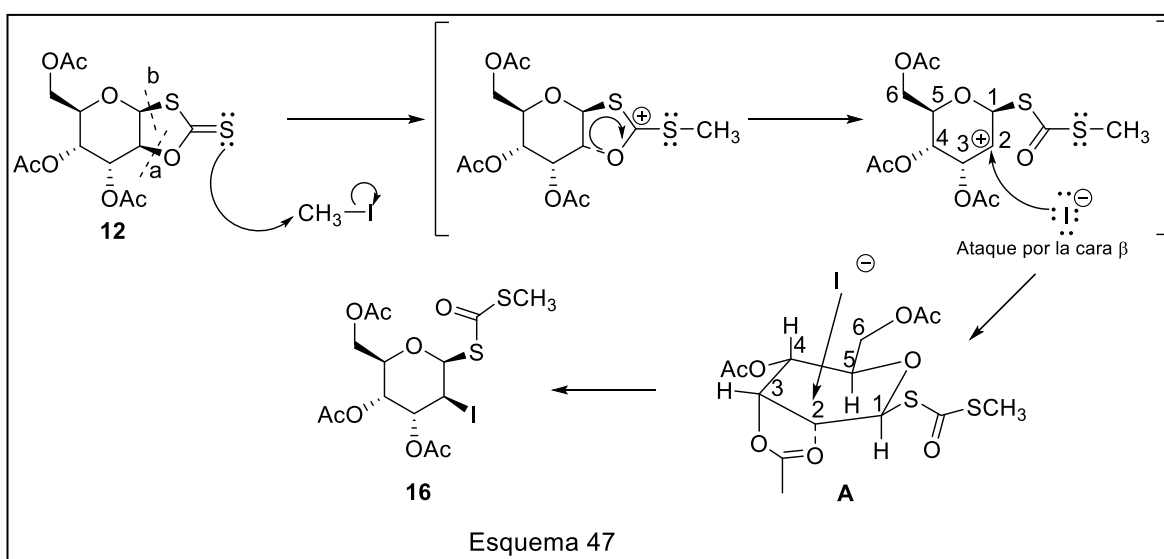


En el espectro de RMN de ^1H (Figura 33) la aparición de un singlete a 2,44 ppm correspondiente a un $-\text{SCH}_3$ es una clara evidencia de la apertura del anillo de 5 miembros. Las señales de los protones H-1 y H-2 sufren un efecto de protección y se observan a 5,45 y 4,34 ppm, respectivamente.

En espectro de RMN de ^{13}C observa la desaparición de la señal para el grupo tiocarbonilo (207,2 ppm) y aparición de una señal con desplazamiento de 187,1 ppm correspondiente al grupo ditiocarbonilo.



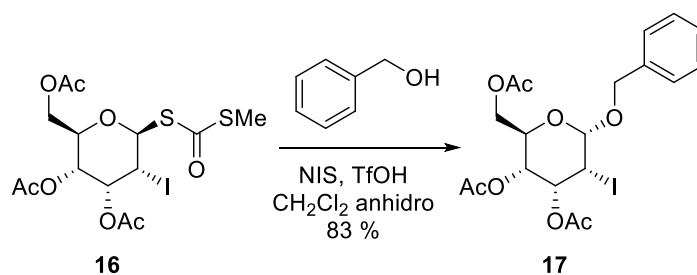
El mecanismo propuesto se basa en la coordinación del metilo (proveniente del CH_3I) con el azufre del grupo tiocarbonilo, generando la desestabilización del anillo de 5 miembros, con la sucesiva apertura del mismo. El ataque de un ion yoduro sobre el carbono del anillo piranósido ocurre aparentemente a través de una sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}1$ con asistencia anquimérica del grupo acetilo que se encuentra en el carbono C-3. Este ataque sucede por la cara β de la molécula menos impedida, debido a que en el intermediario de transición **A**, el grupo acetilo asiste anquiméricamente al carbono C-2 por la cara α , y de este modo, se genera el 2-iodo tioglicósido **16** (Esquema 47).



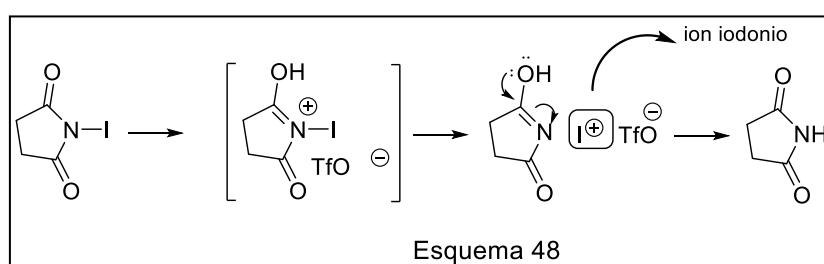
3.2.4.4. Síntesis del bencil 2-iodo glicósido 17.

Teniendo en cuenta los resultados alentadores obtenidos con **12** como donantes de glicosilo con diferentes aceptores de glicosilo estándar, este nuevo compuesto **16** con una funcionalización azufrada no cíclica en posición anomérica, ofrece la posibilidad de preparar nuevos derivados de 2-halo-azúcares. Los azúcares que contienen iodo son sintones importantes en la química de los carbohidratos porque pueden sufrir una variedad de transformaciones iónicas, de radicales libres y organometálicas, que permitan marcar moléculas útiles y biológicamente activas.¹⁶³

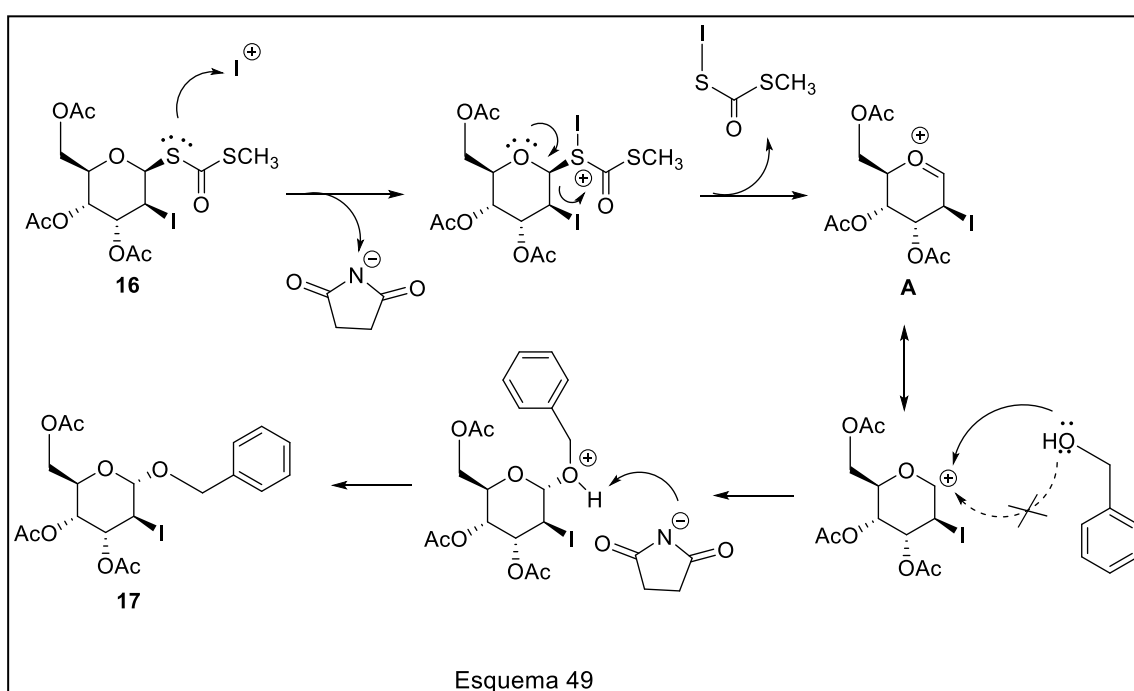
En base a lo expuesto, en nuestro laboratorio se propuso realizar reacciones de glicosidación sobre el sustrato **16**. Así, se llevó a cabo el acoplamiento de **16** utilizando alcohol bencílico como aceptor de glicosilo, *N*-iodosuccinimida (NIS) y ácido triflico (TfOH),¹⁶⁴ obteniéndose **17** con buenos rendimientos (Esquema 47).



El mecanismo de reacción propuesto se basa en la liberación *in situ* del ion iodonio electrofílico (I^+) a partir de la reacción entre NIS y el TfOH (Esquema 48), actuando como promotor en la reacción de glicosidación.



En esta etapa, el átomo de azufre perteneciente al grupo ditiocarbonato unido al carbono anomérico, es suficientemente nucleofílico para que produzca el ataque hacia el ion iodonio electrofílico, resultando el catión oxocarbenio **A**, y como grupo saliente el ditiocarbonato iodado. En virtud del impedimento estérico que causa el átomo de yodo que se encuentra unido al carbono C- 2 por la cara β ; cuando se origina el carbocatión

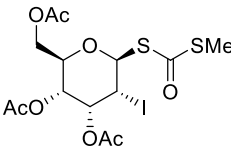
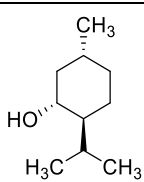


anomérico, el átomo de oxígeno nucleofílico del alcohol bencílico ataca por la cara α de la molécula, produciendo de esta manera el α bencil 2-iodo glicósido **17** (Esquema 49).

3.2.4.5. Exploración de la reactividad del 2-iodo-tioglicósido como donador de glicosilo.

En la química de las reacciones de glicosidación, los donores de glicosilo derivados de tio-funcionalidades presentan una amplia aplicabilidad.¹⁶⁴ Por esta razón, a partir del compuesto iodado **16**, se ensayaron diferentes reacciones de glicosidación, variando aceptores y también condiciones de reacción, teniendo en cuenta que entre los activadores más comúnmente empleados para compuestos tio-derivados anoméricos se encuentran *N*-iodosuccinimida (NIS) – ácido trifluorometanosulfónico (TfOH),¹⁶⁵ triflato de cobre (Cu(OTf)₂),¹⁶⁶ triflato de metilo (MeOTf),¹⁶⁷ y triflato de fenilselenilo (PhSeOTf).¹⁶⁸

En la Tabla 1 se resumen los resultados de los ensayos de reacciones de glicosidación, empleado como donador de glicosilo a **16** y como aceptores diversos alcoholes accesibles en nuestro laboratorio. Lamentablemente, en ninguna de las condiciones evaluadas se logró la formación de producto de glicosidación alguno, recuperándose en la mayoría de los casos el material de partida.

Donador de glicosilo	Aceptor de glicosilo	Condiciones de reacción	Resultado
2-iodo tioglicósido  16	Metil α -D-2,3,4-tri-O-acetil-glucopiranosido	NIS-TfOH ¹⁶⁹ tamices moleculares	Se observó producto de descomposición
	 Mentol		No se observó formación del producto esperado
	Metil α -D-2,3,4-tri-O-acetil-glucopiranosido	CH ₃ OTf en CH ₂ Cl ₂ y DTBP ¹⁷⁰ tamices moleculares	No se observó formación del producto esperado
	Mentol		No se observó formación del producto esperado

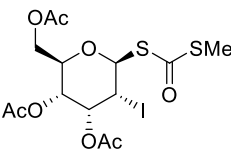
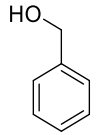
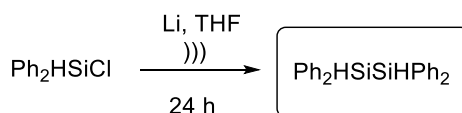
<p>2-iodo tioglicósido</p>  <p>16</p>	Alcohol bencílico	BF ₃ ·Et ₂ O en PhCH ₃ ¹⁷¹ tamices moleculares	Se recuperó el material de partida
			
	mentol	Cu(OTf) ₂ en DCE ¹⁷² tamices moleculares	Se recuperó el material de partida
	Alcohol bencílico		Se recuperó el material de partida
	Mentol		Se recuperó el material de partida
	Mentol	NIS- AgOTf en CH ₂ Cl ₂ / PhCH ₃ ¹⁷³	Se recuperó el material de partida

Tabla 1

Según los datos descriptos en la bibliografía, los reactivos ensayados durante esta primera etapa, si bien son útiles para compuestos azufrados tipo xantatos o tioésteres, no serían adecuados para la funcionalidad azufrada del compuesto **16**.

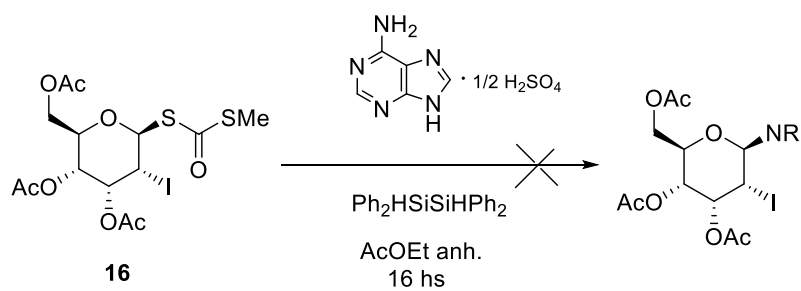
En consecuencia, se decidió indagar en la bibliografía acerca de nuevas condiciones que se ajusten mejor a la utilización del compuesto **16** como donador de glicosilo. Teniendo en cuenta que este compuesto presenta una funcionalidad derivada de xantato, se procedió a la síntesis de un reactivo tetrafenildisilano (Ph₂HSiHPh₂), el cual produce activación de funcionalidades azufradas similares.¹⁷⁴

Para la obtención del reactivo tetrafenildisilano, cloruro de difenilsilano (Ph₂HSiCl) se disolvió en THF anhidro y se adicionó alambre de litio. La mezcla se dejó durante 24 horas con sonicación hasta cambio del color de la reacción de blanco a rojo (Esquema 50).



Esquema 50

Una vez obtenido el reactivo de glicosidación, siguiendo protocolo de síntesis publicado,¹⁷⁵ a una solución de **16** en AcOEt anhidro, se adicionó un iniciador de radicales AIBN (azobisisobutironitrilo) en primer lugar. Luego, se agregó una base heteroatómica como aceptor de glicosilo, en este caso una sal de adenina y por último, el reactivo tetrafenildisilano. La mezcla se dejó a reflujo por 16 horas (Esquema 51).



Esquema 51

De la mezcla de reacción pudo aislarse una fracción por purificación cromatográfica. Al analizar por espectroscopía de RMN ^1H observamos que no se trataba del producto de glicosidación esperado sino de una mezcla compleja entre la cuales pueden distinguirse algunas señales correspondientes al material de partida **54** y a la adenina. En virtud de los infructuosos intentos realizados se desestimó esta línea de investigación.

3.3. CONCLUSIONES

Nuestro grupo de trabajo diseñó una estrategia de síntesis para la construcción de la estructura molecular macrocíclica de *Herbarumin I*, que implica la síntesis de D-alal acetilado. Con el objetivo de explorar esta ruta sintética, en el presente Capítulo, se evaluó la modificación de la naturaleza del grupo protector, reemplazando los ésteres de acetilo por ésteres de *p*-metoxibencilo, los cuales serían sintéticamente más convenientes para las transformaciones químicas propuestas sobre el sistema glicial.

Las primeras pruebas llevadas a cabo con el cloruro de *p*-metoxibencilo comercial o sintetizado en el laboratorio, no dieron lugar a la formación del compuesto deseado ya que no pudo aislarse producto alguno de la reacción. Asumiendo que el tratamiento con una base fuerte como NaH podría afectar la estabilidad del grupo xantato presente en el material de partida, decidimos cambiar la identidad de la base utilizada. El tratamiento en condiciones más suaves (Bu_2SnO) daría lugar a la formación del producto monoprotegido, aunque no fue posible definir la posición exacta del grupo protector por RMN. En base a estos resultados, decidimos variar la estrategia de síntesis, generando la formación de la funcionalidad xantato posteriormente a la etapa de protección de los grupos hidroxilos. Para lograr esta modificación en la secuencia de síntesis, se planteó la obtención de derivados sililados del alcohol alílico **2** y posterior dihidroxilación de los mismos. La preparación de estos derivados sililados así como la posterior etapa de dihidroxilación se lograron exitosamente, sin embargo, la estabilidad y aptitud migratoria de los grupos protectores derivados de Si dificultó la obtención del compuesto protegido di-*O-p*-metoxi bencilado deseado a pesar de las diferentes modificaciones a las condiciones experimentales empleadas.

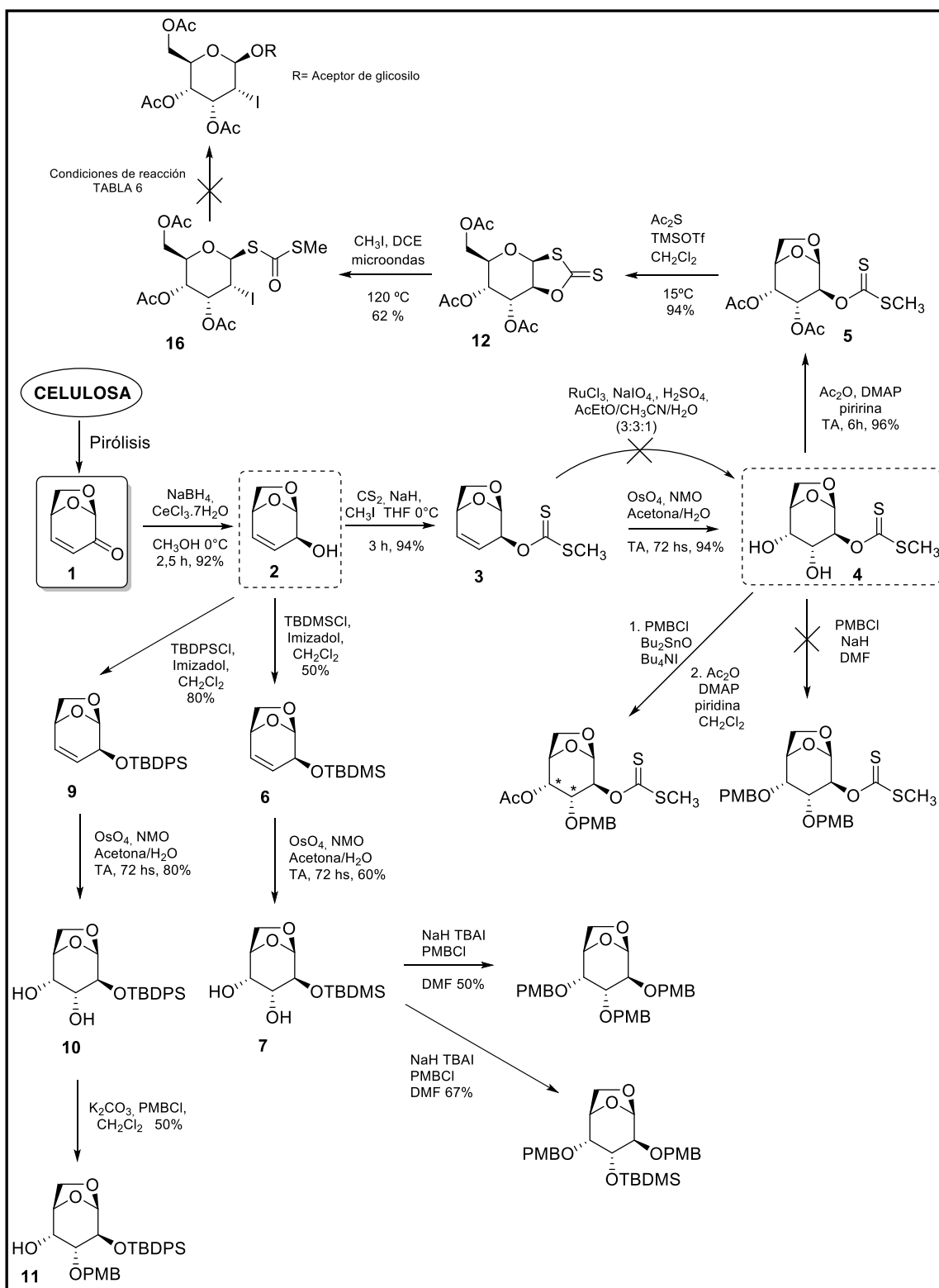
Además, durante el desarrollo sintético de la secuencia experimental para la preparación de D-alal protegido, se obtuvieron intermediarios sintéticos derivados de levoglucosenona **1**, algunos de los cuales ofrecen una interesante diversidad funcional y potencial sintético. En el presente Capítulo se exploró la versatilidad sintética del grupo funcional 1,3-oxatolano-2-tiona presente en el intermediario xantato cíclico de 5 miembros **12**.

En nuestro laboratorio, **12** se ha empleado como donador de glicosilo en reacciones de glicosidación, y sirvió como material de partida para la síntesis del compuesto **16**, que posee una funcionalización azufrada no cíclica en posición anomérica, ofreciendo la posibilidad de preparar nuevos derivados de 2-halo-azúcares. Partiendo del compuesto iodado **16**, se ensayaron diferentes reacciones de glicosidación, variando

aceptores y también condiciones de reacción, teniendo en cuenta los activadores más comúnmente empleados para compuestos tio-derivados anoméricos. Al no obtener resultados favorables, se inició una búsqueda bibliográfica con el fin de hallar nuevas condiciones de reacción que permitiesen utilizar al compuesto **16** como un novedoso donador de glicosilo. En base a las referencias bibliográficas encontradas, nos enfocamos en sintetizar el reactivo tetradifenildisilano, el cual produce activación de funcionalidades azufradas de estructura carbonada similar. Se ensayaron estas nuevas condiciones de glicosidación pero lamentablemente no permitieron obtener los productos buscados.

A pesar de no haber logrado los resultados esperados en la aplicación de **16** como donador de glicosilo, las pruebas sintéticas realizadas y los resultados obtenidos proporcionan un conocimiento más profundo de este tipo de esqueletos carbonados y de esta manera permite la posibilidad de plantear nuevas estrategias sintéticas para lograr el empleo de **12** y **16** en otros tipos de reacciones.

Esquema de Reacciones y Secuencias sintéticas – Capítulo III





Tio-derivados de carbohidratos: Importancia biológica y síntesis de tioazúcares desde xantatos cíclicos.

4.1. INTRODUCCIÓN

Entre los productos naturales renovables, los hidratos de carbono presentan una particular versatilidad química y son, generalmente, fácilmente accesibles y de bajo costo. Los análogos de hidratos de carbono en los cuales uno o más átomos de oxígeno se han reemplazado por otros heteroátomos (en general, azufre, selenio o nitrógeno) desarrollan interesantes actividades biológicas. En particular, el reemplazo de átomos de oxígeno interglucosídicos en oligosacáridos por azufre da lugar a los tioligosacáridos.

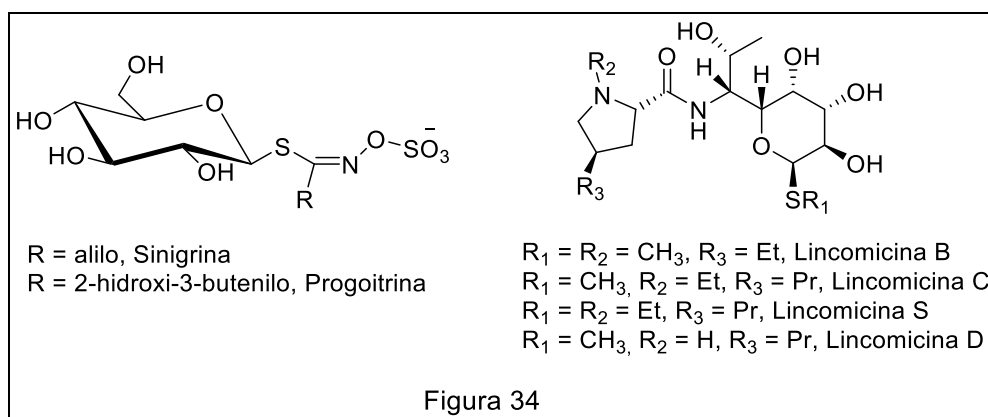
En los últimos años, los tioligosacáridos han ganado interés como potenciales precursores de agentes terapéuticos basados en hidratos de carbono.¹⁷⁶ En la obtención de tioligosacáridos, los tioazúcares revisten gran importancia como precursores estructurales claves. La incorporación de un átomo de azufre en un hidrato de carbono le confiere propiedades fisicoquímicas distintivas como solubilidad en agua, lo cual los diferencia de los monosacáridos funcionalizados convencionales. Las diferencias entre las actividades biológicas de los tioazúcares y sus análogos oxigenados están relacionadas con efectos geométricos, conformacionales y flexibilidad de las moléculas. También están involucrados factores electrónicos, debido a que la funcionalidad sulfuro es menos electronegativa y más polarizable que la unión éter oxigenada.

Aunque una gran cantidad de carbohidratos modificados que tienen diversas actividades biológicas se han aislado de fuentes naturales, solo unos pocos contienen azufre. En contraste, el número de S-glucósidos sintéticos es relativamente grande. Debido a su estrecha similitud en estructura con los O-glucósidos naturales y debido a la estabilidad del enlace tioglicosídico frente a la escisión enzimática, los tioglicósidos

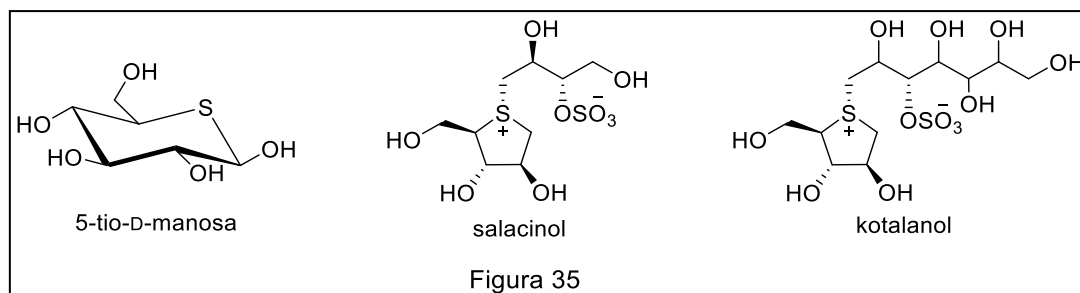
han sido considerados como candidatos prometedores para la preparación de terapias basadas en carbohidratos.¹⁰¹

En particular, los tiooligosacáridos muestran actividades biológicas interesantes y constituyen una herramienta valiosa para la biología estructural. Los tiooligosacáridos pueden ser utilizados como sondas para los estudios de inhibición enzimática y, por lo general, actúan como inhibidores competitivos de las hidrolasas glucosídicas.¹⁷⁷

Si bien los polisacáridos azufrados (por ejemplo, aquellos que contienen grupos sulfonatos o sulfatos) son bastante comunes en la naturaleza, no se han encontrado tiooligosacáridos que contengan azufre en la estructura primaria del azúcar y en realidad, existen pocos ejemplos de tioazúcares. En general, éstos pertenecen a la familia de los glucosinolatos, aislados de vegetales, y las lincomicinas extraídas del hongo actinomicete *Streptomyces lincolnensis* (Figura 34).



Otro grupo de tioazúcares incluye a derivados en los cuales el azufre forma parte de un anillo piranósico o furanósico. En esta categoría se encuentran la 5-tio-D-manosa, que se aisló como azúcar libre en 1987 de la esponja marina *Clatria pyramida* y los 1,4- tioanhidro azúcares, como el salacinol o el kotalanol, ambos aislados en 2002 de *Salacia Reticulata*.¹⁷⁸ El salicinol se usa en India para el tratamiento de diabetes, ya que produce inhibición del aumento de los niveles de glucosa sérica *in vivo*, conjuntamente con la inhibición competitiva de α -glucosidasas como la maltasa,



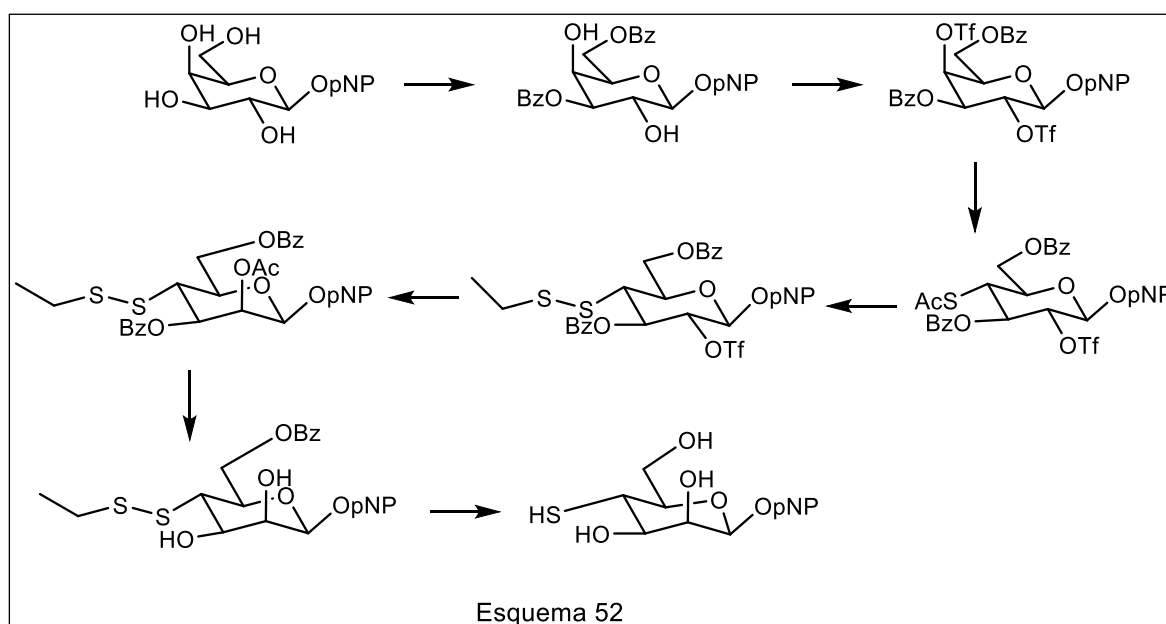
sacarasa e isomaltasa. Por otro lado, el kotalanol mostró ser un inhibidor más potente de la sacarasa que el salacinol (Figura 35).¹⁷⁹

Por todo lo mencionado, se ha prestado considerable atención a la síntesis de oligosacáridos que contienen residuos ligados a azufre, y se dispone de una serie de enfoques para construir dicho enlace. Para la síntesis de tioglicósidos, es importante tener en cuenta la apropiada preparación de un aceptor de tioazúcar que se pueda acoplar con un donador de glicosilo.¹⁸⁰ A su vez, un átomo de azufre puede reemplazar cualquiera de los átomos de oxígeno presentes en una molécula de carbohidrato.

4.1.1. Síntesis de 3-tiomanósidos. Estrategias de síntesis

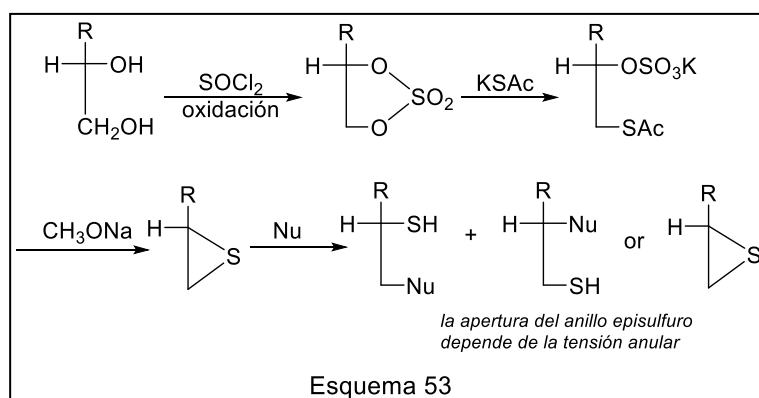
Sobre la base de estos precedentes, 3-tio y 4-tioazúcares son objetivos sintéticos interesantes para su utilización como aceptores en la construcción de tiooligosacáridos, y se han dedicado grandes esfuerzos a su desarrollo.¹⁸¹

En la literatura se describen algunas estrategias de síntesis para la preparación estereoselectiva de tioazúcares que pueden considerarse particularmente para la síntesis de 3-tiomanósidos. Una de ellas implica desplazamientos S_N2 a partir de un precursor de azúcar, que contiene triflato como buen grupo saliente, por un anión tioacetato, tiobenzoato o tiocianato.¹¹⁵ La síntesis química de los enlaces manopiranosídicos puede ser desafiante debido a los efectos anoméricos α -directores, la repulsión entre el sustituyente axial de C-2 y el nucleófilo que se aproxima, y la tendencia a la participación del grupo vecino 2-acilo. Hale y colaboradores publicaron una completa serie de reglas predictivas para este tipo de desplazamiento nucleofílico.^{182,183} Dichas funcionalidades se tratan luego en condiciones hidrolíticas básicas para obtener un grupo tiol libre (Esquema 52).



Sin embargo, un serio inconveniente que surge en la utilización de este método, es el bajo rendimiento alcanzado por la sustitución nucleofílica¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ debido a que la reacción de eliminación competitiva tiene lugar en las estas condiciones experimentales, siendo en algunos casos, la transformación principal que ocurre.

Un método alternativo para introducir una funcionalidad tiol en un esqueleto de carbohidratos involucra la apertura nucleofílica con iones tiourea o tiocianato de un epoxi-derivado. Sin embargo esta apertura nucleofílica no es posible en sustratos cíclicos tensionados como los derivados de 2,3-epoxi-1,6-anhidro azúcares.^{185,186} Para superar este inconveniente, pueden obtenerse los episulfuros desde sulfatos cíclicos derivados de carbohidrato por reacción con aniones tioacetato o tiocianato y posterior tratamiento con base (metóxido de sodio). Aun en estas condiciones, la apertura nucleofílica del episulfuro ocurre con bajo rendimiento, generando mezcla del producto de apertura *trans*-diaxial con el *trans*-diecuatorial (Esquema 53).



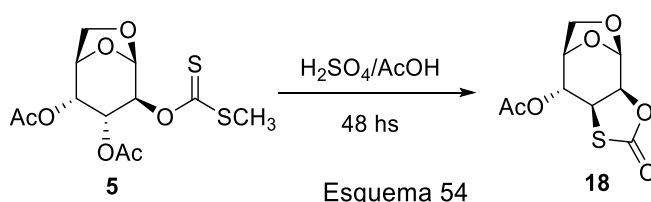
4.2. SÍNTESIS DE 3-TIOMANÓSIDOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA

Para la síntesis de 3-tiomanopiranósidos se utilizó como material de partida levoglucosenona (**1**). El sustrato de partida **1** es un derivado de hidrato de carbono enantioméricamente puro que se obtiene por medio de un protocolo optimizado por nuestro grupo de trabajo, en el cual a partir de un proceso pirolítico se generan productos de alto valor agregado a partir del reciclado de biomasa.⁹¹

4.2.1. Síntesis *cis* - 2,3- tiocarbonato **18**

La secuencia sintética comenzó con el intermediario xantato diacetilado **5** previamente obtenido (Esquema 28-Capítulo III), el cual se trató con una mezcla de

ácido sulfúrico en ácido acético glacial ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$) a temperatura ambiente.⁴² Este tipo de tratamiento en condiciones ácidas fue ensayado anteriormente en nuestro laboratorio con la finalidad de abrir el puente 1,6-anhidro de **1**. En esta oportunidad, sin embargo, las condiciones de reacción dieron lugar al producto de reordenamiento y ciclación intramolecular **18** (Esquema 54). Mediante análisis espectroscópico observamos como resultado la formación del grupo 2,3-tiocarbonato de cinco miembros que presenta una fusión de anillos β -*cis*. La estructura tricíclica del 2,3-tiocarbonato **18** presenta una unión C-S en la posición 3 del anillo piranósido.



En el espectro de RMN ^1H (Figura 36) se muestra claramente la desaparición de la señal del $-\text{SCH}_3$ (2,6 ppm) perteneciente al grupo xantato en comparación con el material de partida **5**. La señal del protón H-2 sufre un efecto de apantallamiento, desplazándose a un valor de 4,68 ppm. Del mismo modo, el protón H-3 sufre un leve apantallamiento moviéndose a campos más altos (4,32 ppm). En las demás señales no se observan cambios significativos ni en los valores de los desplazamientos químicos ni en el patrón de acoplamiento escalar. La fórmula molecular se confirmó mediante el análisis de espectroscopía de masas de alta resolución; y mediante las constantes de acoplamiento fue posible determinar la configuración absoluta del compuesto **18**. El protón H-2 presenta dos constantes de acoplamiento, una de ellas con el H-3 de valor de $J_{2-3} = 8,5$ Hz, lo cual confirma que el anillo de cinco miembros del tiocarbonato presenta una fusión de anillos *cis* respecto al anillo piranósido.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 37) se pueden observar dos señales que aparecen a 20,9 ppm y 169,8 ppm correspondientes al metilo y carbonilo de un solo grupo acetilo. Además, se observa la aparición de otra señal carbonílica a 170,3 ppm relacionado al carbono sp^2 del grupo tiocarbonato y desaparición de la señal del grupo tiocarbonilo de xantato a 215,7 ppm. Las otras señales que sufrieron cambios significativos en sus valores de desplazamiento químico respecto al material de partida fueron: el carbono C-2, el cual aparece a 74,2 ppm, y el carbono C-3 con un notable desplazamiento a 45,3 ppm, característica de una unión C-S, perteneciente al grupo 2,3 - tiocarbonato.

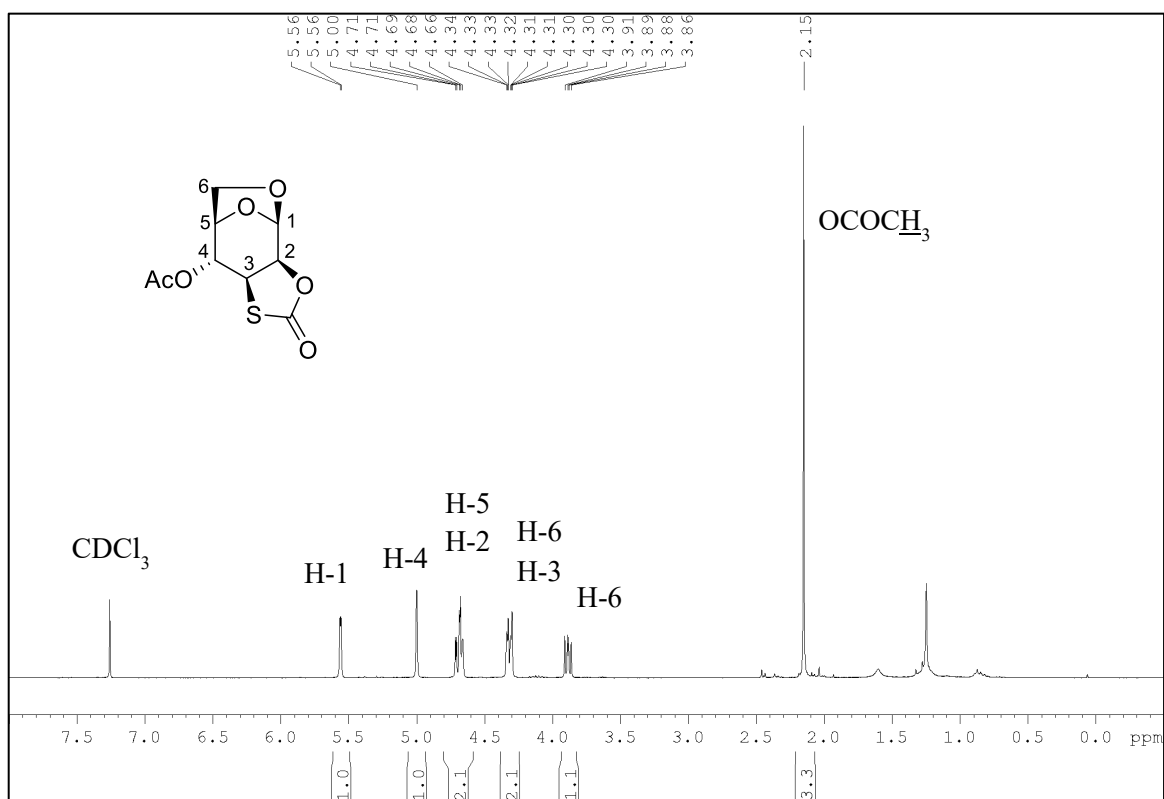


Figura 36

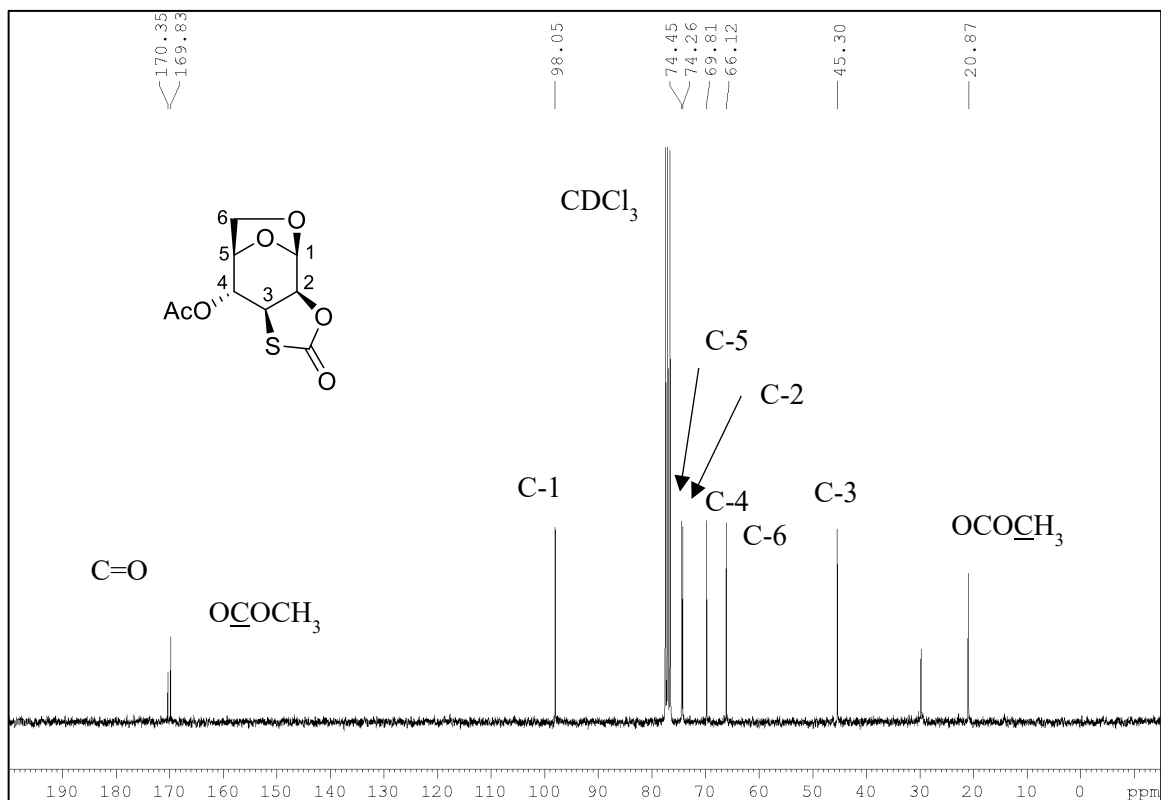
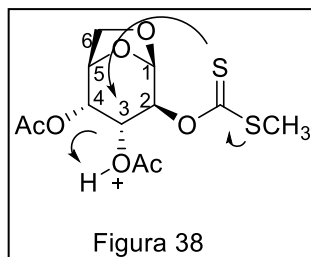


Figura 37

El mecanismo propuesto para la formación de **6** podría incluir la eliminación del grupo acetato de C-3 en medio ácido por asistencia anquimérica del grupo xantato unido al C-2 adyacente. El ataque del xantato en C-2 define la orientación β observada en el anillo (Figura 38).



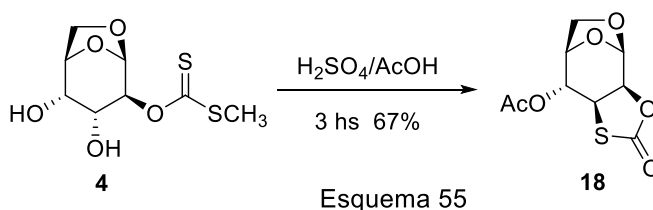
Dada la potencial importancia sintética de **18** en la preparación de tioazúcares se decidió estudiar las distintas variables que afectan esta reacción de ciclación. Las condiciones de reacción ensayadas carecían de reproducibilidad y los rendimientos eran bajos. Por lo tanto, se decidió realizar un estudio de optimización de las mismas considerando tipo y concentración de reactivos, temperatura y tiempos de reacción. También se tuvo en cuenta el tratamiento final de la reacción, considerando que la pérdida de masa en esta etapa era una posible causa del bajo rendimiento obtenido. Los distintos ensayos realizados y sus resultados se resumen en la siguiente Tabla 2:

Entrada	Condiciones de reacción (3 mL de solución H ₂ SO ₄ /AcOH, cada 100 mg de 5)	Temperatura	Tiempo	Tratamiento de reacción	Rendimiento
I	Solución al 10% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	48hs	Solución saturada NaHCO ₃ Extracciones con AcOEt	30%
II	Solución al 10% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	48hs	Dilución con H ₂ O destilada Extracciones con AcOEt Solución saturada NaHCO ₃	30%
III	Solución al 10% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	48hs	Dilución con AcOEt Llevar a 0°C NaHCO ₃ sólido Extracciones con AcOEt	46%
IV	Solución al 50% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	48hs	Dilución con AcOEt Llevar a 0°C NaHCO ₃ sólido Extracciones con AcOEt	55%

Entrada	Condiciones de reacción	Temperatura	Tiempo	Tratamiento de reacción	Rendimiento
V	Solución al 50% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	72hs	Dilución con AcOEt Llevar a 0°C NaHCO ₃ sólido Extracciones con AcOEt	83%
VI	Solución al 50% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura controlada 15°C	72hs	Dilución con AcOEt Llevar a 0°C NaHCO ₃ sólido Extracciones con AcOEt	60% (se recupera material de partida)
VII	Solución al 50% H ₂ SO ₄ /AcOH en AcOH	Temperatura ambiente	72hs	Liofilización	60%

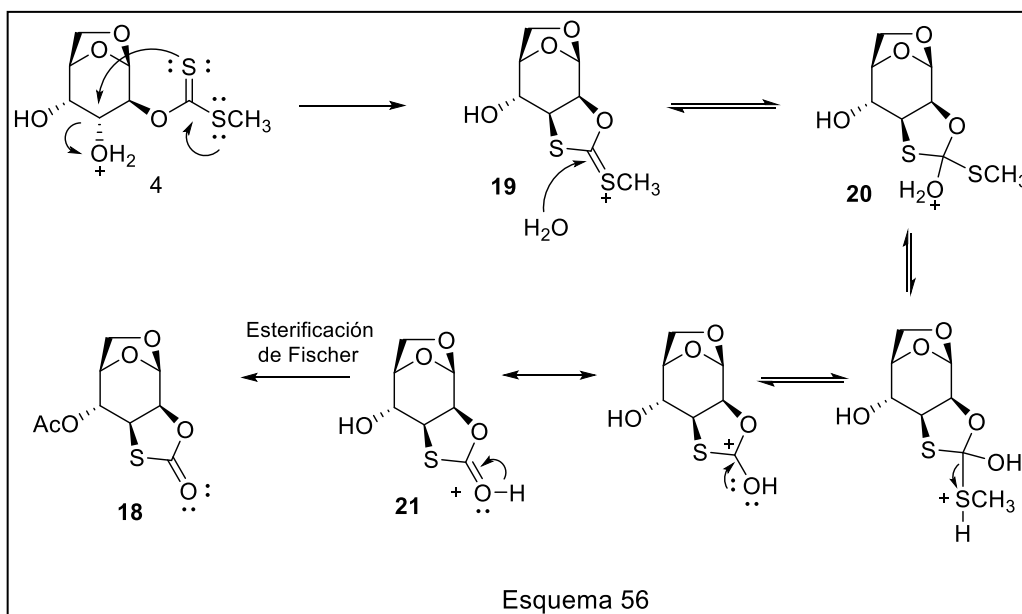
Tabla 2

A pesar de las optimizaciones realizadas que llevaron a una mejora en los rendimientos obtenidos, el procedimiento para la transformación de **5** en **18** siguió sin ser reproducible, por lo que se decidió evaluar el xantato dihidroxilado **4** como material de partida para la reacción de ciclación teniendo en cuenta las condiciones de optimización logradas. Además, cabe mencionar, que de esta manera se elimina un paso en la secuencia sintética que es la etapa de acetilación. Afortunadamente, el tratamiento de **4** con H₂SO₄/AcOH, también dio lugar a la formación del compuesto **18**, pero con tiempos de reacción considerablemente menores que al utilizar el xantato diacetilado **5**. Si bien los rendimientos máximos fueron levemente menores, se obtuvo una mayor reproducibilidad de la transformación química (Esquema 55).



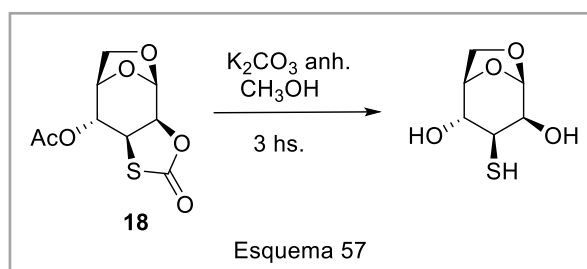
El mecanismo de reacción propuesto para la formación del tiocarbonato cíclico **18** a partir del xantato dihidroxilado **4**, probablemente ocurra a través de la eliminación de una molécula de agua en C-3 por la asistencia anquimérica del grupo xantato adyacente, generando el intermediario cíclico de cinco miembros **19**. El agua atacaría a la especie carbocatiónica, con la consecuente migración de protones generando la especie protonada **20**, que en caso de pérdida de una molécula neutra de metanotiol

permitiría obtener el intermediario protonado **21**. Finalmente, la deprotonación y concurrente esterificación de Fischer produciría el tiocarbonato **18** (Esquema 56).



4.2.2. Síntesis Disulfuro tetra acetilado **22**

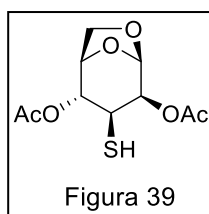
Con el objetivo de utilizar **18** para obtener tioazúcares, fue necesario realizar la apertura del tiocarbonato cíclico. De acuerdo a la literatura científica consultada,¹⁸⁷ se llevó a cabo la hidrólisis alcalina del tiocarbonato utilizando carbonato de potasio anhidro (K_2CO_3) (Esquema 57). El producto obtenido resultó ser altamente polar, por lo que se realizaron los ensayos de RMN en D_2O (con supresión de agua).



Al analizar el espectro de RMN de 1H del producto de hidrólisis obtenido, se aprecia un corrimiento del H-3 a campos más altos respecto al material de partida, en concordancia con el efecto de apantallamiento que sufre ante la apertura del anillo y formación de una funcionalidad tiol en dicha posición. También se observan señales correspondientes a los grupos hidroxilos con un desplazamiento de 1,83 ppm y 3,27 ppm. El análisis por IR mostró la aparición de una banda intensa y ancha a 3342 cm^{-1}

atribuible también a los grupos hidroxilo. Los datos RMN ^{13}C evidenciaron la ausencia de carbonos carbonílicos, consistente con la hidrólisis del anillo de 5 miembros.

La elevada polaridad del producto de hidrólisis dificultó su manipulación por lo cual, para completar los análisis de caracterización, dicha muestra se sometió a condiciones de acetilación estándar. Los datos de RMN ^1H del derivado acetilado revelaron la presencia de dos grupos acetilo con desplazamiento 2,09 ppm y 2,17 ppm; y en el espectro de RMN ^{13}C mostró dos señales de carbono de grupo carbonilo que concuerdan con desplazamiento químico para la funcionalidad acetato (170,1 ppm y 170,2 ppm), pero no se observó ninguna otra señal atribuible a un grupo tiocarbonilo que sería resultado de la acetilación del tiol. En base al análisis espectroscópico realizado, inicialmente asignamos como posible estructura del derivado acetilado la presentada en la Figura 39.

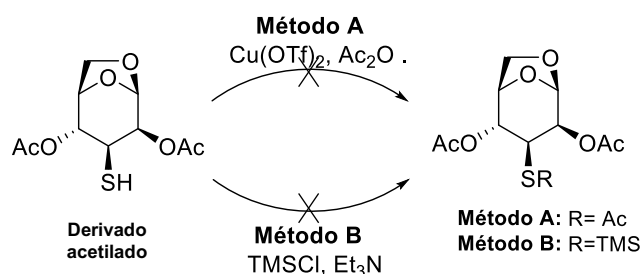


Dado que mediante el análisis espectroscópico no pudo determinarse la presencia del grupo tiol en la estructura del derivado acetilado, se sometió a éste a condiciones selectivas de acetilación para tioles, suponiendo que las condiciones estándar aplicadas previamente no habían sido suficientes para acetilar exhaustivamente el compuesto.¹⁸⁸

Se trató el derivado acetilado con triflato de cobre ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) y Ac_2O en CH_2Cl_2 . El mecanismo propuesto indica que el Ac_2O reaccionaría con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ para generar el triflato de acilo que sería atacado por el anión tiolato para dar el producto acilado y ácido triflico. El ácido triflico reaccionaría entonces con $\text{Cu}(\text{OTf})\text{OAc}$ para regenerar el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Éste sería un catalizador eficiente y versátil para las reacciones de acilación no sólo de alcoholes, sino también de fenoles, aminas y tioles. La ventaja del método, según se destaca en la bibliografía, es que incluso los sustratos impedidos pueden ser acilados con alto rendimiento en condiciones suaves.

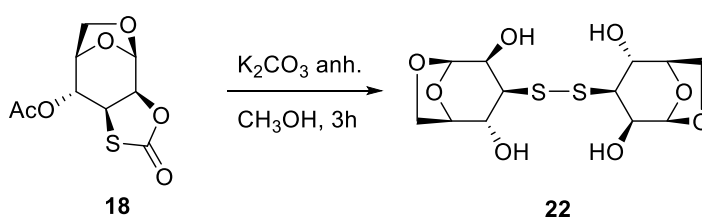
En estas condiciones, según el análisis espectroscópico, no se observó formación del producto deseado (Esquema 58), por lo que se decidió variar la naturaleza del grupo protector. Considerando la disponibilidad de reactivos en nuestro laboratorio, decidimos evaluar la silylación del derivado acetilado. Los silil éteres son frecuentemente utilizados como grupos protectores para alcoholes. Esto se debe en gran parte a que su reactividad, referida a su formación e hidrólisis, pueden ser moduladas acorde a los

sustituyentes en el grupo sililo. Tanto los efectos estéricos como electrónicos son los elementos básicos de control que permiten regular la escisión de este grupo en un sustrato altamente funcionalizado.¹⁵³ Se trató al derivado acetilado con cloruro de trimetilsililo (TMSCl) y trietilamina (Et₃N) en THF. Nuevamente, se recuperó el material de partida luego de 24 horas de reacción (Esquema 58).



Esquema 58

En base al análisis espectroscópico realizado tanto del producto de hidrólisis de **18** como de su derivado acetilado; inicialmente asumimos que la polaridad del producto estaba en concordancia con una estructura que contiene un tiol y dos grupos hidroxilo libres. Debido a la falta de reactividad a la protección de la funcionalidad –SH, se decidió realizar un análisis de espectrometría de masa de alta resolución del compuesto del producto de hidrólisis. El espectro de masa resultante reveló la presencia de un ion molecular cuyo valor de masa corresponde al doble del calculado para este producto, lo cual se corresponde con la existencia de un puente disulfuro (Esquema 59) siendo **22** la estructura correcta para el producto de la hidrólisis alcalina de **18**.



Esquema 59

Muchos procedimientos para la formación de tioles requieren hidrólisis básica de los compuestos en condiciones vigorosas. En tales condiciones básicas, muchos tioles son particularmente sensibles a la oxidación y podrían formarse cantidades considerables de disulfuro. La oxidación por el aire atmosférico de tioles en reposo también conduce a la formación de disulfuros.¹⁸⁹ En base a lo observado, en el medio alcalino utilizado para hidrolizar el tiocarbonato **18**, el anión tiolato generado se oxida al disulfuro **22** en presencia de oxígeno atmosférico.

En las Figuras 40 y 41 se presentan los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el disulfuro **22**.

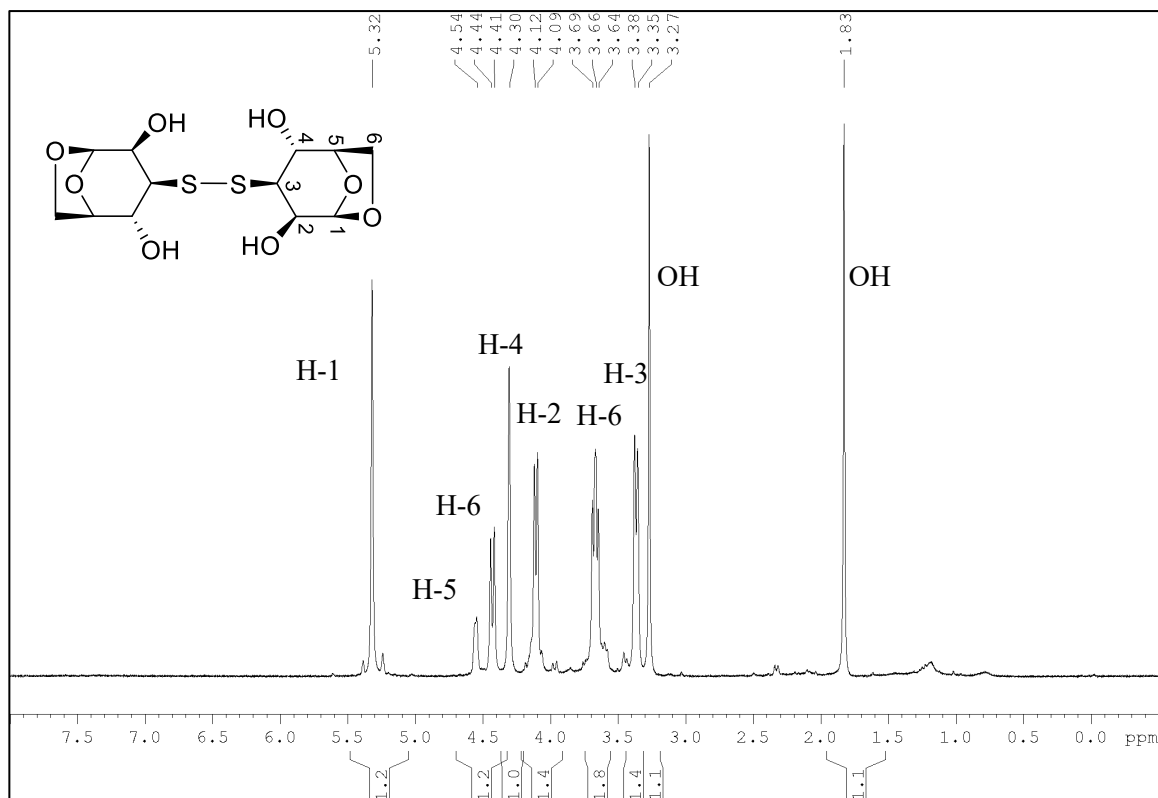


Figura 40

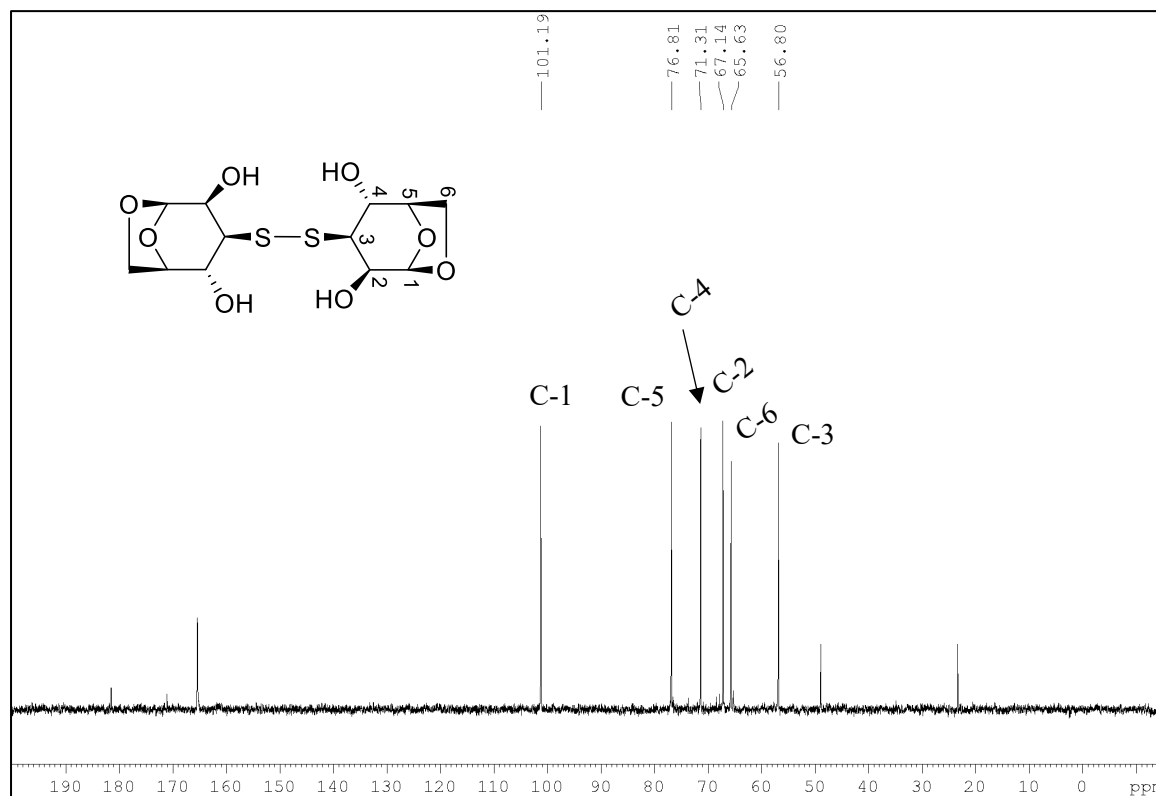
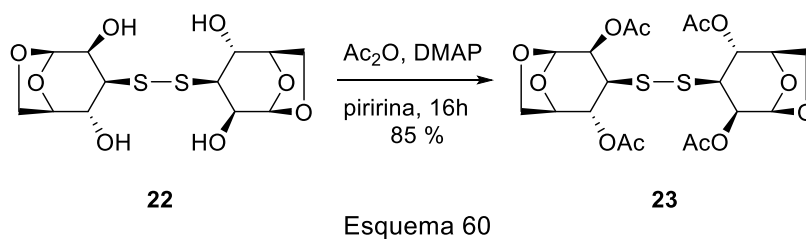
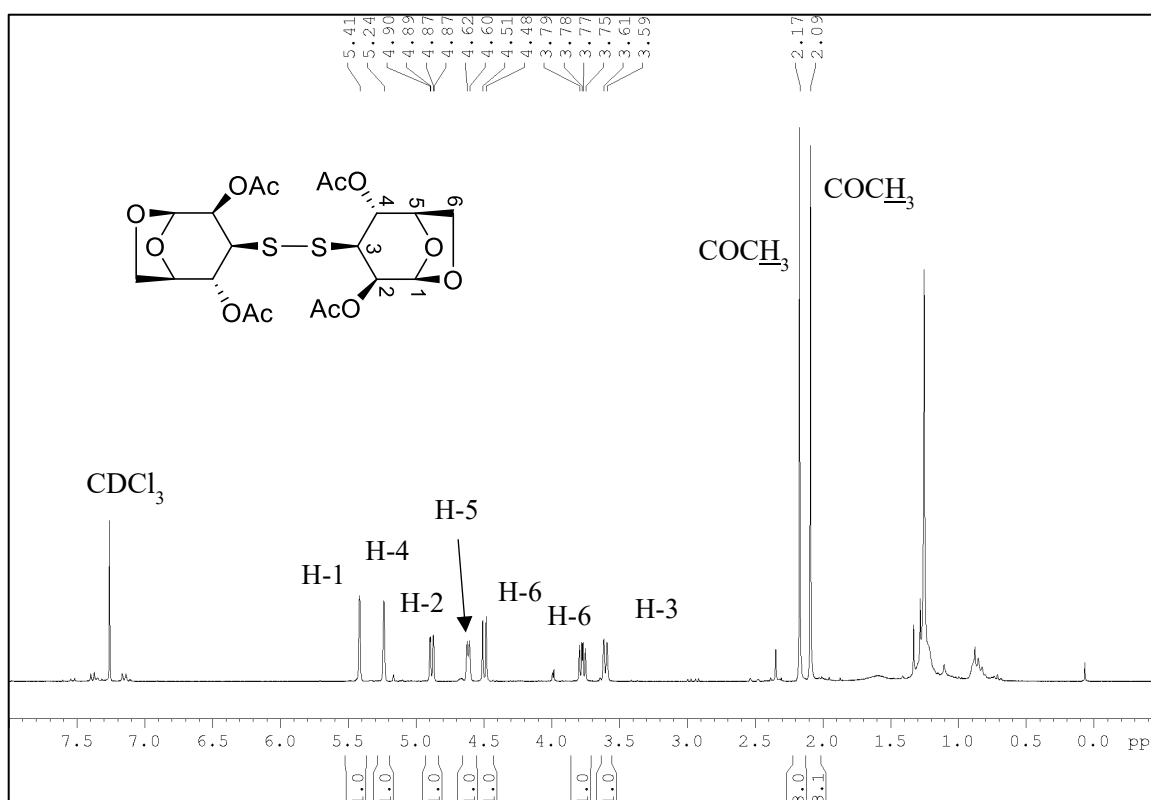


Figura 41

La elevada polaridad de **22** está dada por la presencia de cuatro grupos hidroxilo libres y la acetilación de la supuesta estructura producto de hidrólisis generó en realidad el compuesto **23** (Esquema 60).



De lo anteriormente expuesto, se puede concluir que la hidrólisis alcalina de **18** genera el disulfuro polar **22**, que es acetilado exhaustivamente a **23**. La presencia de este puente disulfuro explica la ausencia de reactividad ante las condiciones de protección empleadas para el tiol libre. En las Figuras 42 y 43 se presentan los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el disulfuro **23**.



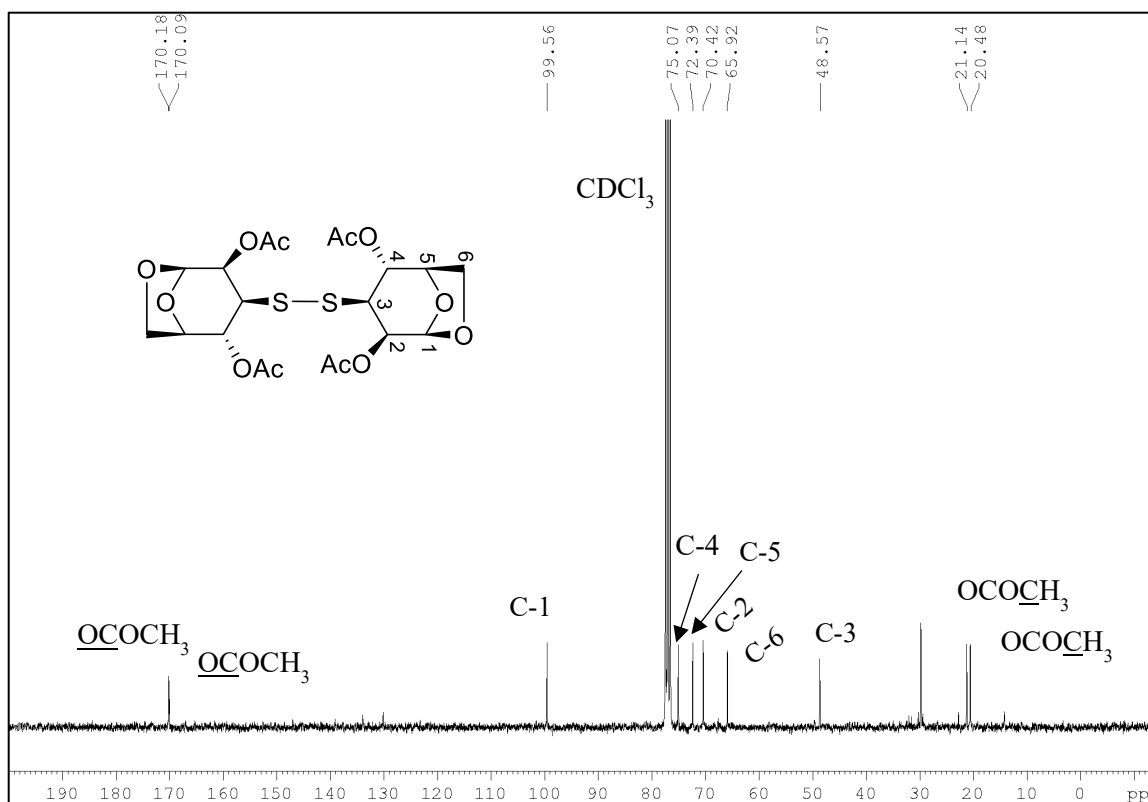


Figura 43

4.2.3. Síntesis 3-tiomanósido 25

Con el fin de continuar con el esquema sintético planteado y obtener tioazúcares, era necesario escindir la unión disulfuro. Motivo por el cual, se ensayaron varias alternativas para lograr la transformación química deseada las cuales se detallan en la Tabla 3:

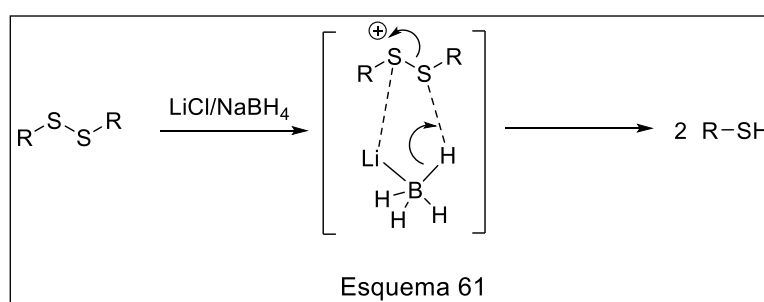
Entrada	Condiciones de reacción	Resultados
I	DDT, Et ₃ N en THF	Se recuperó el material de partida
II	NaBH ₄ en CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (1:1)	Se recuperó el material de partida
III	NaBH ₄ , LiCl en THF	Se recuperó el material de partida
IV	NH ₂ NH ₄ en CH ₂ Cl ₂	Se recuperó el material de partida
V	LiAlH ₄ en THF, seguido de acetilación <i>in situ</i>	Se obtuvo el derivado tioacetilado 12

Tabla 3

Uno de los tratamientos más utilizados para romper estas uniones es el reactivo (2S,3S)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol o comúnmente denominado ditiotretitol (DTT) o reactivo de Cleland.¹⁹⁰ En nuestro caso, el agregado de este agente reductor al medio

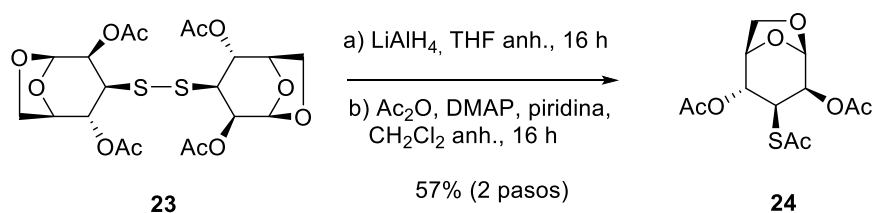
de reacción no resultó efectivo, incluso la adición de Et_3N en pequeñas cantidades solo condujo a la recuperación del material de partida.¹⁸⁰

La utilización de NaBH_4 tampoco brindó resultados favorables. El NaBH_4 se considera un agente reductor muy suave, entre los métodos para modificar la reactividad de este reactivo, se incluye el intercambio de sodio con otros cationes metálicos en el hidruro. Así, se trató al disulfuro **23** con LiCl y NaBH_4 favoreciendo la formación de LiBH_4 *in situ*.¹⁹¹ El mecanismo incluiría la conjugación inicial del litio con el disulfuro, dando lugar a la generación de ión sulfonio seguido de la transferencia de un hidruro (Esquema 61). No se observó tampoco formación del producto esperado, recuperándose el material de partida.



En la búsqueda de otras alternativas, encontramos en la bibliografía que el tratamiento con hidrazina (N_2H_4) resultaba efectivo para la reducción de uniones disulfuro.¹⁹² Al tratar a **23** en las condiciones planteadas, no se observó formación del producto esperado. Cabe destacar la influencia de factores electrónicos, tanto en reactivo como en el material de partida en la factibilidad y rendimiento de la reacción, siendo moléculas aromáticas con sustituyentes atractores de electrones, las que evidencian mejores resultados en estas condiciones ensayadas.

Finalmente, se logró la reducción de la unión disulfuro presente en **23** utilizando un reductor fuerte como el LiAlH_4 y posterior acetilación *in situ*.¹⁹³ El LiAlH_4 reduce los disulfuros orgánicos de forma rápida para proporcionar altos rendimientos de los tioles correspondientes. El mecanismo de reacción se basaría en la ruptura del enlace azufre-azufre para formar un complejo de litio-aluminio, mientras que el hidrógeno del hidruro se libera como un gas. Los tioles se obtienen por hidrólisis del complejo con ácido diluido.¹⁹⁴ Para evitar que los tioles recientemente generados en el medio de reacción sufran un proceso de re-oxidación, se realizó la inmediata acetilación sin tratamiento previo de la mezcla de reacción. De esta manera se obtuvo el derivado acetilado **24** (Esquema 62).



Esquema 62

El espectro RMN ^1H de **24** (Figura 44) mostró la presencia de tres grupos acetilo, dos de ellos con desplazamiento de 2,08 ppm y 2,17 ppm, consistente con grupos acetato; y un tercero a 2,35 ppm, correspondiente a un grupo tioacetato. Los datos de RMN ^{13}C (Figura 45) evidenciaron tres carbonos carbonílicos. Dos de ellos con valores de desplazamiento de 168,6 ppm y 168,8 ppm, ambos consistentes con dos grupos carbonilo de acetato; mientras que el tercero a 192,9 ppm fue característico de una funcionalidad tioacetato.

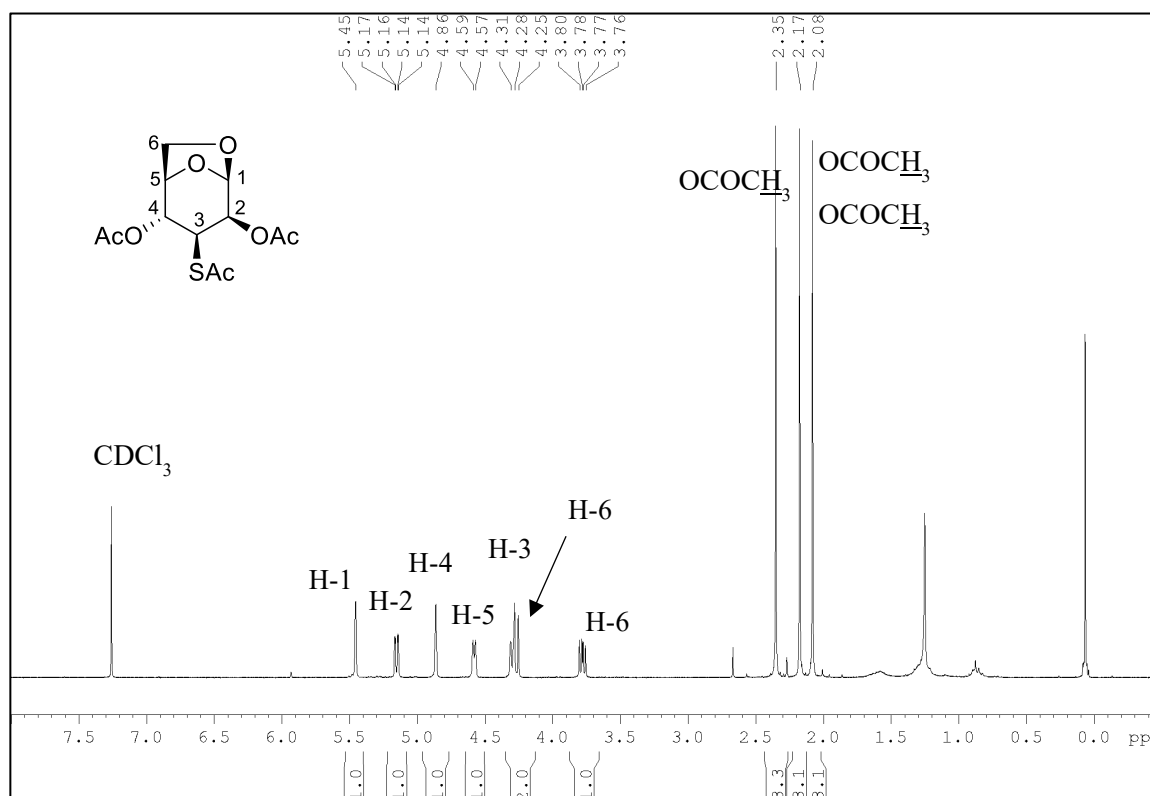


Figura 44

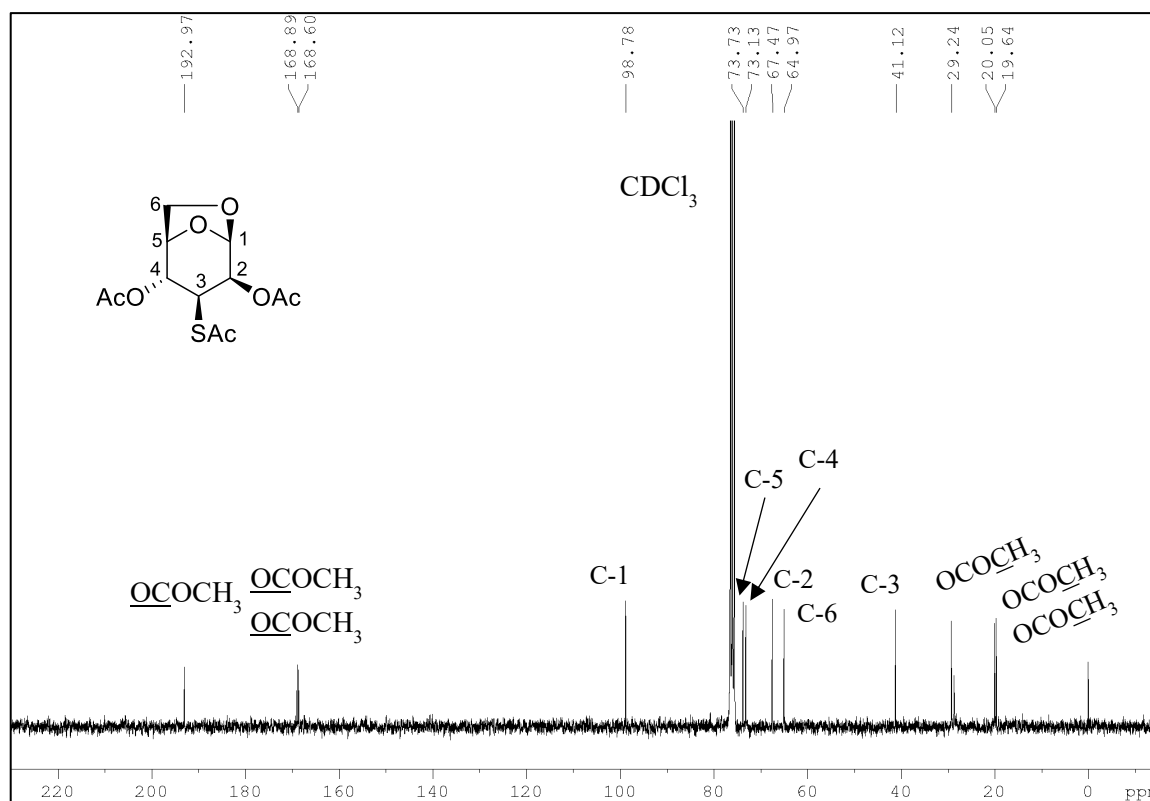
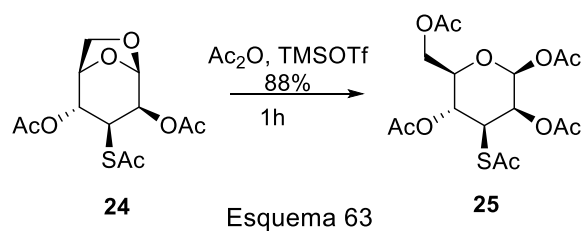


Figura 45

Finalmente, se procedió a la apertura del puente 1,6-anhidro presente en **24**. Esta transformación no fue trivial, ya que está bien documentado que existen dificultades para abrir este tipo de sistema de puente anhidro.^{195,196} Basados en estos precedentes, decidimos aplicar un procedimiento de acetólisis, desarrollado por Fraser-Reid,¹⁹⁷ como forma de obtener el acetato anomérico. El método utiliza Ac_2O en presencia de un ácido de Lewis como el triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en cantidades catalíticas. La ventaja que posee el Ac_2O es la propiedad de actuar simultáneamente como solvente y reactivo, con la finalidad de generar una reacción de acetólisis. Así, tratamos **24** con TMSOTf en Ac_2O , obteniéndose el 3-tio-manopiranosido **25** como único producto con muy buen rendimiento (Esquema 63).



El análisis espectroscópico de RMN ^1H (Figura 46) del compuesto **25** reveló una señal con desplazamiento de 2,31 ppm perteneciente al grupo $-\text{SCH}_3$ del tioacetato, y cuatro señales con desplazamientos asociados a los grupos acetato. La señal del H-1 (anomérico) se desplaza a campos más bajos (6,01 ppm) a causa de la apertura del puente 1,6-anhidro. La presencia del acetato anomérico produce un efecto desapantallamiento sobre dicho protón. Las demás señales, exceptuando H-5 y H-6, no sufren modificaciones sustanciales respecto al material de partida.

A diferencia del compuesto **24** que su carbono anomérico tiene un desplazamiento de 98,8 ppm, en el espectro de RMN ^{13}C de **25** (Figura 47), el carbono anomérico (C-1) se encuentra más protegido encontrándose a 89,6 ppm. Además, pueden visualizarse claramente las 4 señales del carbonilo entre 168,2 ppm y 170,6 ppm, y las 4 señales de metilos aproximadamente a 20 ppm que pertenecen a los grupos acetatos que se encuentran en la molécula. También se observan las señales del grupo xantato a 30,5 ppm y 193,43 ppm correspondiente al metilo y al tiocarbonilo respectivamente.

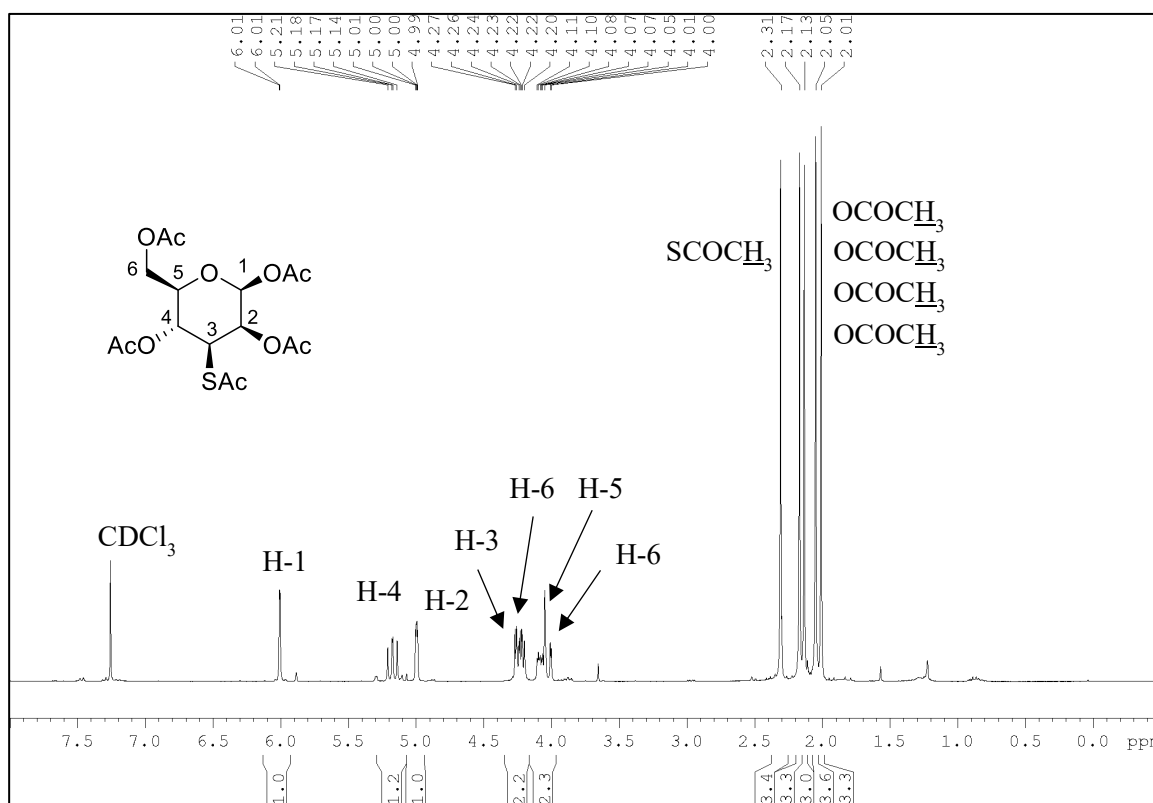


Figura 46

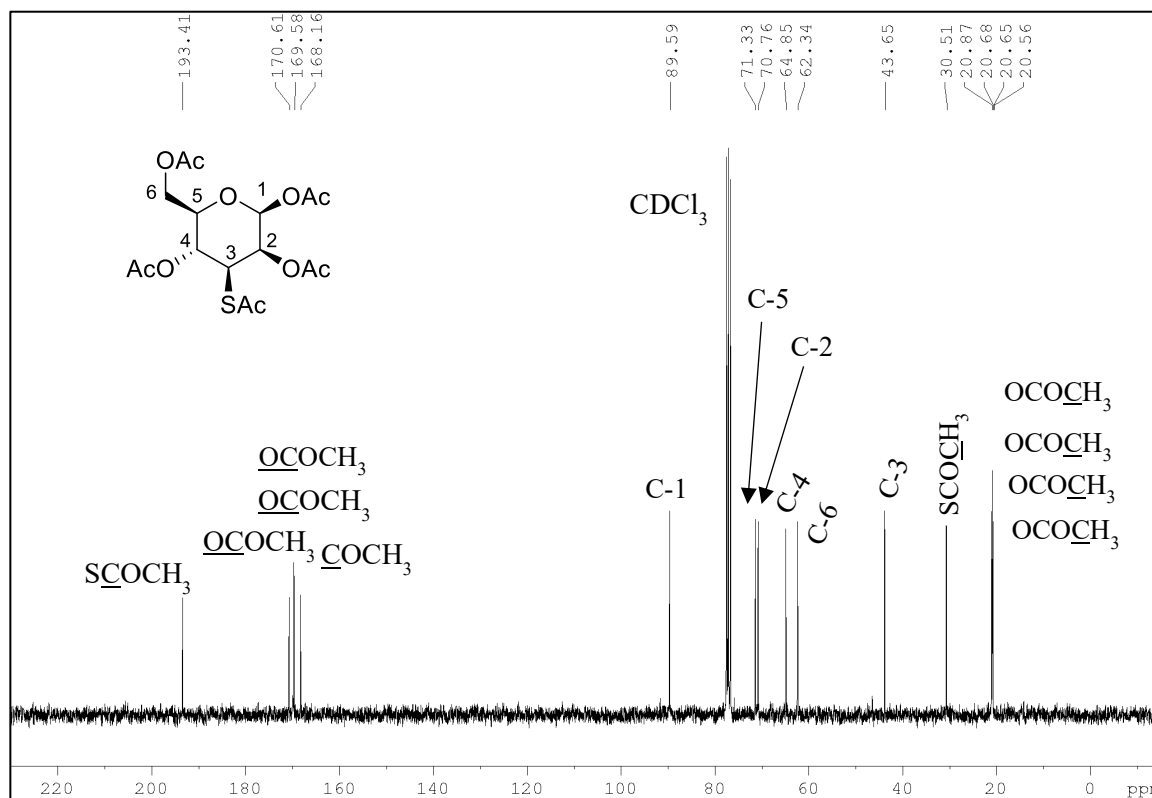


Figura 47

La configuración del centro estereogénico del carbono anomérico de **25** se determinó mediante experimentos de efecto nuclear Overhauser (ENO) (Figura 48). Se pudo ver efecto entre los protones H-3 y H-1; y entre los protones H-5 y H-1, lo cual resultó determinante para asignar a **25** la configuración β del anómero. Además, mediante las constantes de acoplamiento en el espectro de RMN ^1H pudo observarse que la señal del protón H-1 aparece como un doblete con una constante de acoplamiento con el H-2 de 1,70 Hz, lo cual concuerda con un sistema de protones *cis*. Esta información permite corroborar que el grupo acetato unido al carbono anomérico se encuentra por la cara β de **25**.

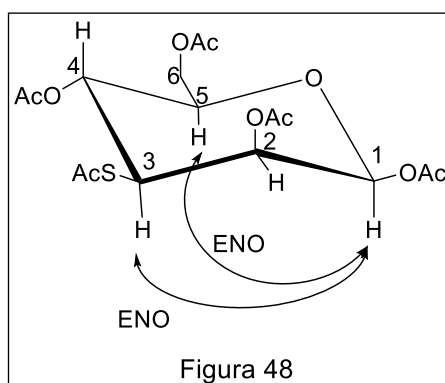
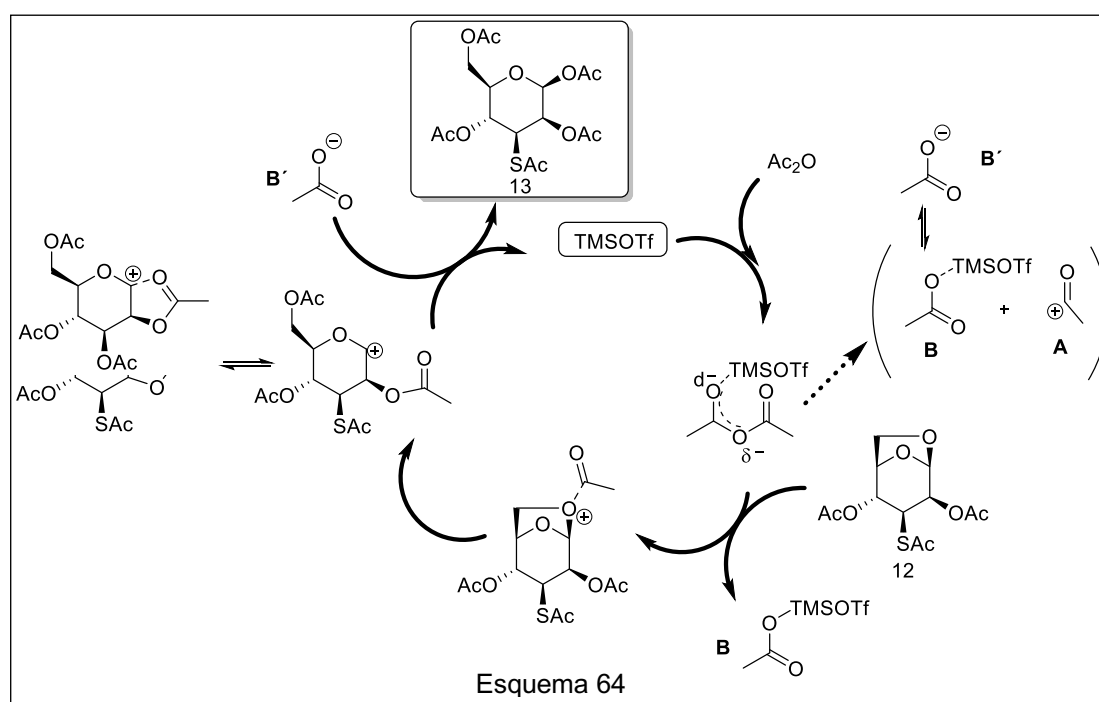


Figura 48

La estereoselectividad observada en la posición anomérica puede explicarse considerando la influencia de varios factores tales como el impedimento estérico, efecto anomérico, efecto del solvente y participación de grupos vecinos.¹⁹⁸ La obtención de manopiranosidos de configuración β resulta dificultosa. La síntesis química de los manopiranosidos 1,2-*cis* es menos probable si se considera el efecto anomérico que favorecería la formación del estereoisómero 1,2-*trans* en el equilibrio, así como las interacciones repulsivas que ocurren entre el sustituyente axial de C-2 y el nucleófilo que se aproxima desde la cara superior del anillo.¹⁹⁹

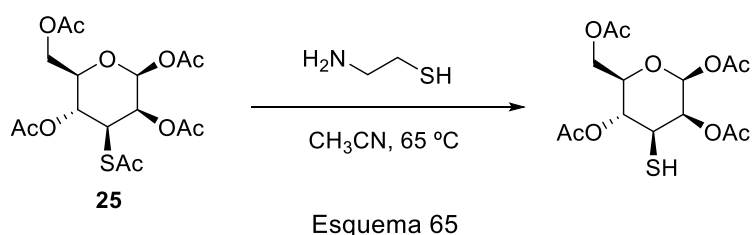
El mecanismo propuesto de esta reacción se puede visualizar en el Esquema 64. El catalizador produce la acetólisis del anhídrido acético generando dos especies: una deficiente de electrones (**A**) y otra que se encuentra unida al catalizador (**B**), el cual posteriormente se convertiría en un anión acetato (**B'**). La primer especie se coordina con el oxígeno del puente 1,6-anhidro provocando la apertura del mismo, con la consecuente formación de un carbocatión en el carbono anomérico. No podría descartarse la coexistencia del carbocatión anomérico y otro similar con la asistencia anquimérica de parte del oxígeno del carbonilo presente en el acetato. Sin embargo, predomina la adición nucleofílica del anión acetato (**B'**). La última etapa del mecanismo incluye la regeneración del catalizador obteniéndose **25**.



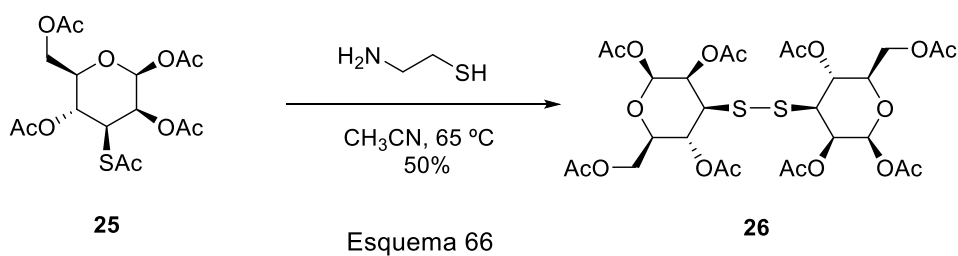
En nuestro caso podemos asumir, teniendo en cuenta los resultados de Fraser-Reid y colaboradores,¹⁹⁷ que el tiempo de reacción requerido para formar **25**, determina la formación del producto termodinámicamente más estable, con el enlace en C-1 en posición ecuatorial, dando el anómero β .

4.2.4. Síntesis tiol derivado de **25**

El tiomanopiranosido **25** obtenido resulta un precursor adecuado para ser utilizado como aceptor en la construcción de tioligosacáridos. En este sentido, resulta necesaria la hidrólisis del grupo tioacetato de C-3. Una alternativa para lograr esta transformación selectiva, se basa en la utilización de 2-aminoetanotiol (cisteamina) como agente de transferencia en el proceso de *trans*-S-desacetilación,²⁰⁰ el cual permite la hidrólisis del grupo tioacetato en este tipo de compuestos (Esquema 65).



Con este fin se trató **25** con cisteamina en acetonitrilo a reflujo,²⁰¹ observándose la formación de un producto levemente más polar por CCD, tal como se indicaba en la referencia. Sin embargo, luego del tratamiento de la reacción y posterior purificación, los experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C mostraron la obtención de un producto diferente al buscado y los datos recolectados fueron coincidentes con la estructura del disulfuro **26** (Esquema 66).



El análisis espectroscópicos de RMN ^1H (Figura 49) del compuesto **26** mostró la desaparición de la señal correspondiente al $-\text{SCH}_3$. A su vez, se observa un desplazamiento del H-3 hacia campos más altos (3,35 ppm), consistente con el apantallamiento producido por la hidrólisis del grupo tioacetato en C-3.

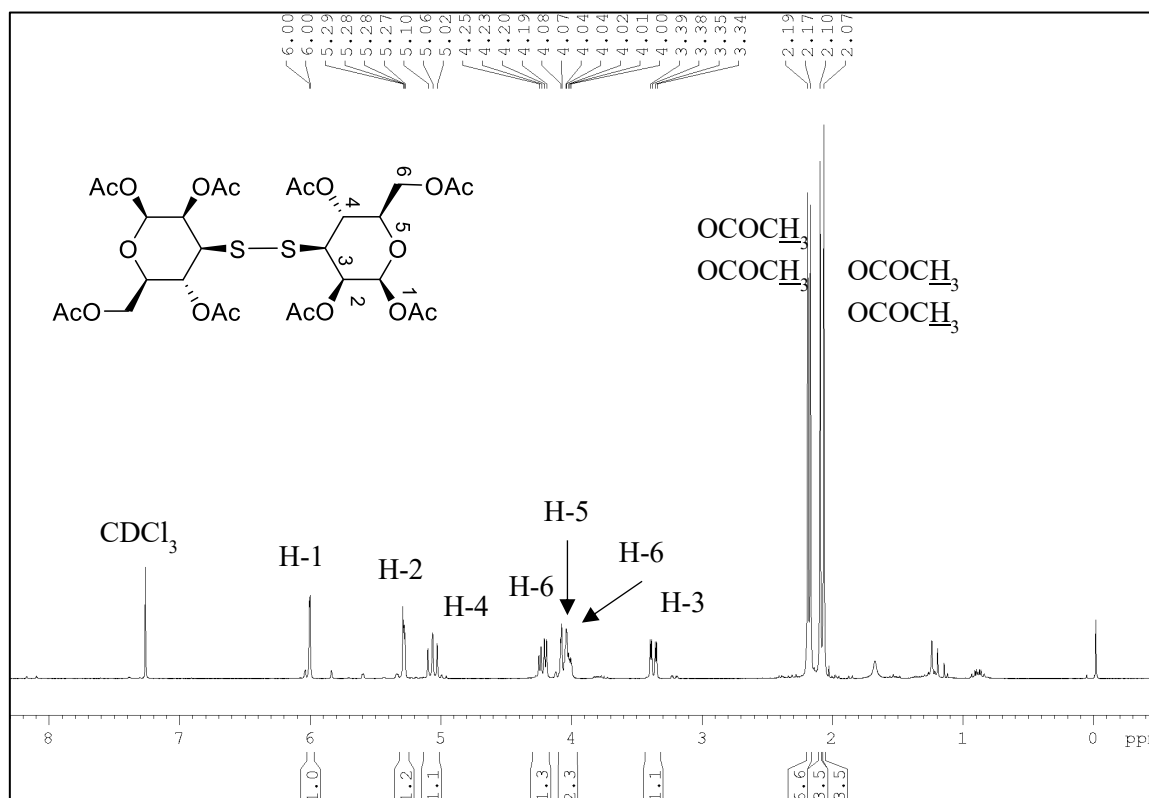


Figura 49

En la Figura 50 se puede observar el espectro de RMN ^{13}C , mostrando que las únicas señales de carbono sp^2 corresponden a los carbonilos de los grupos acetatos. Estos datos demuestran fehacientemente la eliminación del grupo tiocarbonilo. Del mismo modo, en que ocurrió el corrimiento del protón H-3 en el espectro de RMN de ^1H , el carbono C-3 sufre un apantallamiento desplazándose hacia campos más altos (43,6 ppm). Por último, también se observa la desaparición de la señal correspondiente al carbono del grupo $-\text{SCH}_3$.

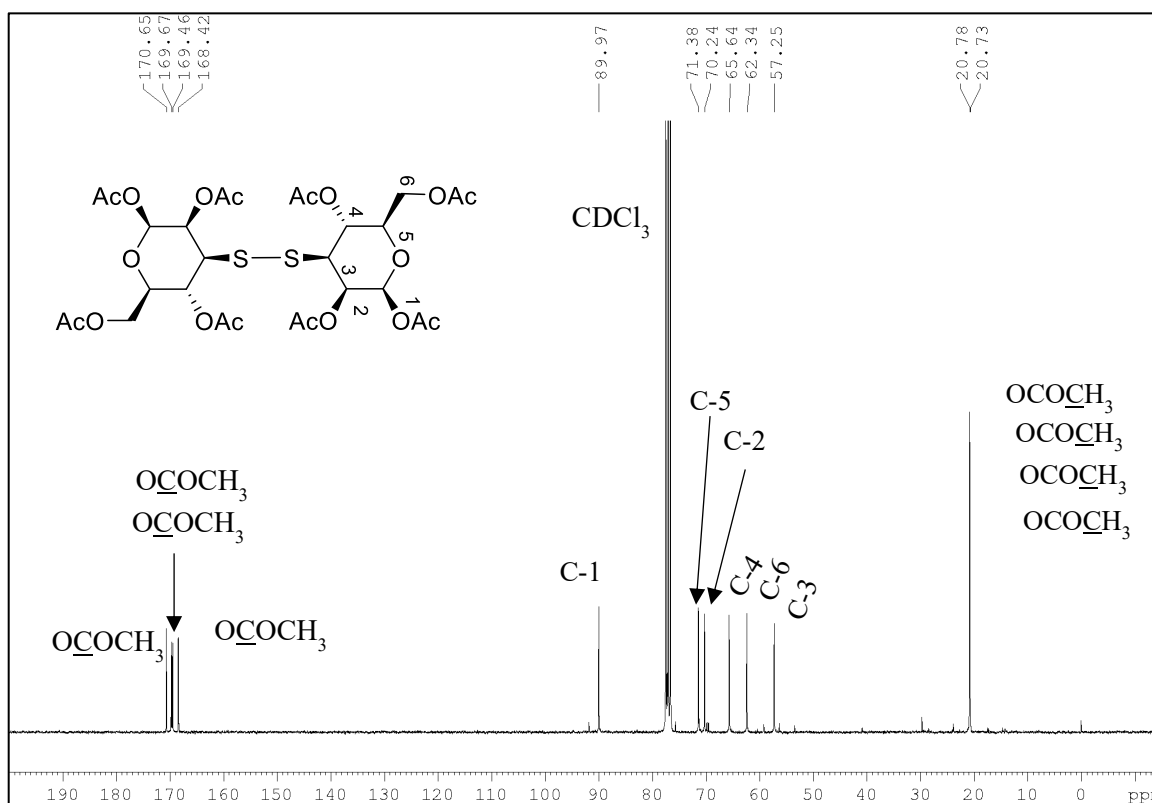
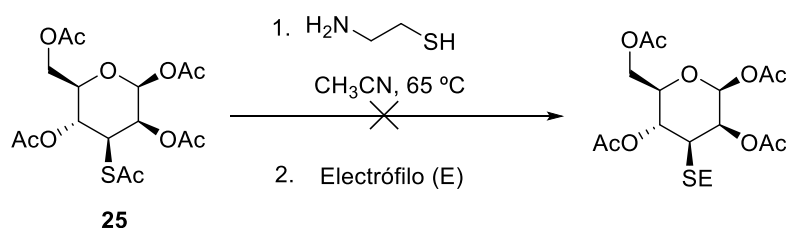


Figura 50

De acuerdo al resultado obtenido, el anión tiolato generado podría re-oxidarse en presencia de oxígeno durante el tratamiento de la reacción.

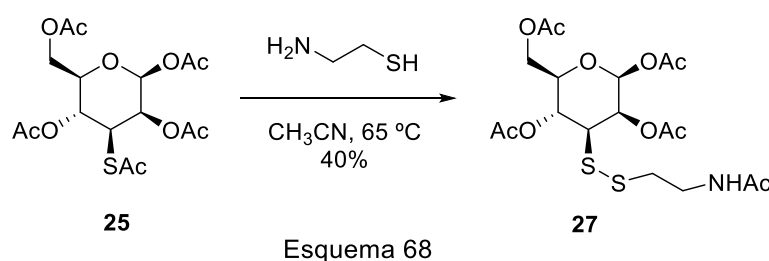
Datos de la bibliografía,^{202,203} indican que es común en las estrategias para la síntesis de oligosacáridos, que la formación de las uniones S-glicosídicas, se inicien por un mecanismo de desacetilación selectiva *in situ*. Esto indicaría que el acoplamiento entre donador y aceptor de glicosilo se efectúa en presencia del agente de transferencia, garantizando la estabilidad del anión sulfuro y consecuente activación del compuesto.

Se planteó como alternativa para evitar la formación del puente disulfuro, capturar el anión con distintos electrófilos (E) tales como CH_3I y CH_3OTf . Para esto, se siguió el mismo protocolo planteado en el Esquema 66, adicionando un equivalente de electrófilo al medio de reacción. En ninguno de los casos se obtuvo el compuesto deseado (Esquema 67), por el contrario se observó por CCD material de partida, o ante nuevos agregado de electrófilos, descomposición del mismo.



Esquema 67

Por otro lado, se puede suponer que la presencia de muy poca humedad en el medio de reacción así como en el reactivo, propiciaría la formación de estas estructuras disulfuro. Por lo tanto, se procedió a secar la cisteamina mediante un proceso de sublimación al vacío.²⁰⁵ Sin embargo, igualmente se evidenció la formación del disulfuro **26**. En segundo lugar, además de utilizar la cisteamina seca y proceder con el mismo protocolo de reacción, se aseguraron las condiciones inertes burbujeando el seno de la misma con argón para purgar el sistema. Bajo estas condiciones, se observó formación de un producto que fue aislado luego del tratamiento de la reacción. Al caracterizar el compuesto obtenido, nos encontramos con la estructura **27**, en la cual el grupo acetilo del 3-tiomanósido se había transferido al grupo amino de la cisteamina, por lo cual nuevamente se observó formación de un enlace disulfuro (Esquema 68).



En el espectro de RMN ^1H del producto de reacción **27** (Figura 51) se puede apreciar que las señales son muy similares a las señales que se encuentran en el material de partida **25**, con excepción de la señal del $-\text{SCH}_3$, la cual ha desaparecido. En concordancia con esto se observa que el protón H-3 sufre apantallamiento desplazándose a campos más altos como consecuencia de la formación de la unión disulfuro. Respecto a las nuevas señales pertenecientes a la cisteamina se puede observar la aparición de una señal con desplazamiento de 1,98 ppm para el grupo metilo y 5,83 ppm para el protón unido a nitrógeno. También se evidencian las señales para los protones metilénicos con desplazamientos de 2,81 ppm 3,48 ppm y 3,55 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 52) los carbonos pertenecientes al esqueleto de carbohidrato no presentan cambios significativos en sus desplazamientos químicos en comparación con el espectro de RMN de ^{13}C del material de partida. Si se evidencia la desaparición de la señal para el grupo tiocarbonilo (193,4 ppm). En cambio, se observa que la señal a 170,2 ppm atribuible al carbono sp^2 de la amida y la presencia de dos carbonos metilénicos a 38,03 ppm y 38,38 ppm, confirmando de este modo la estructura disulfuro presentada formada entre el compuesto y el reactivo.

El análisis por IR mostró la aparición de una banda intensa y ancha a 3350 cm^{-1} atribuible al grupo $-\text{NH}$.

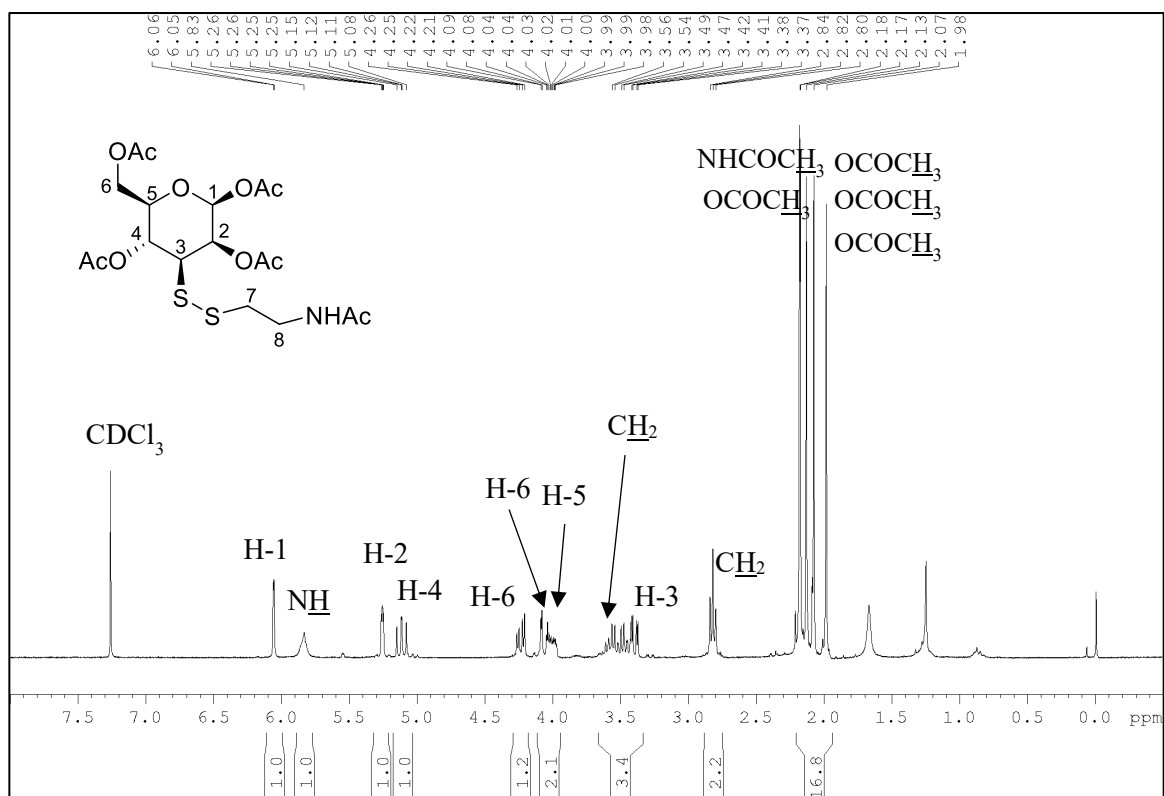


Figura 51

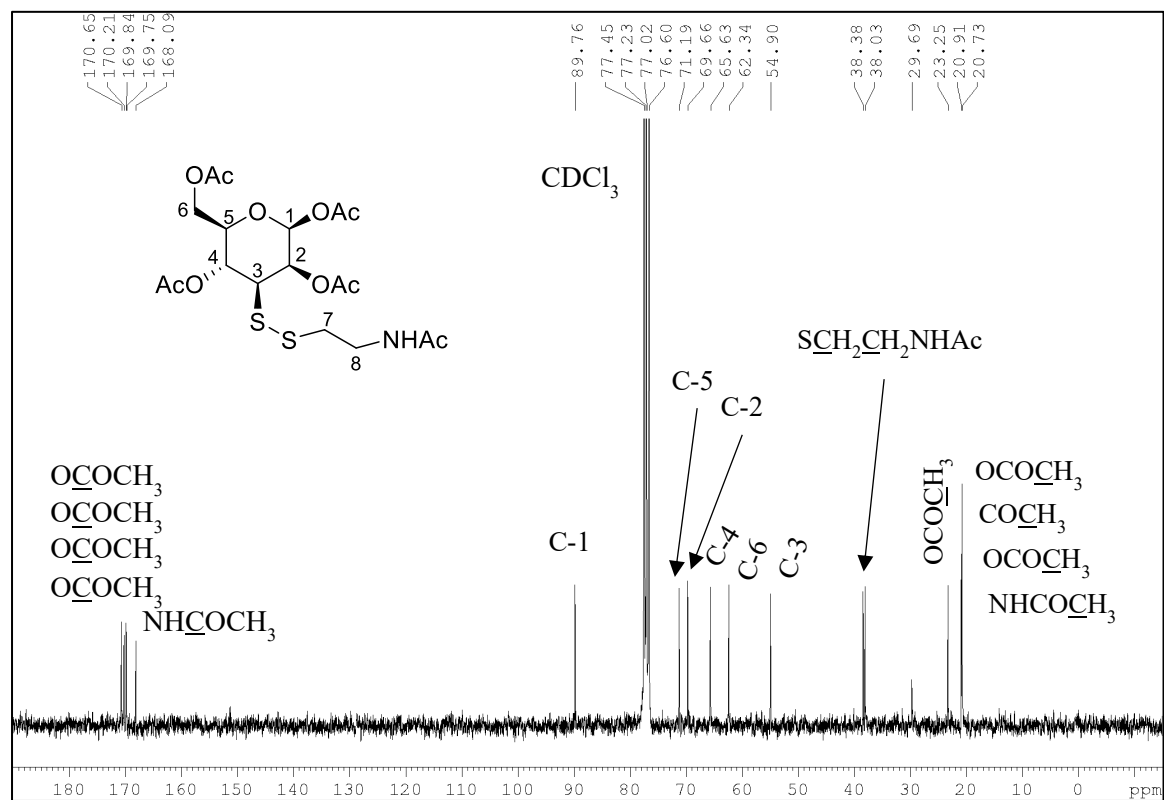
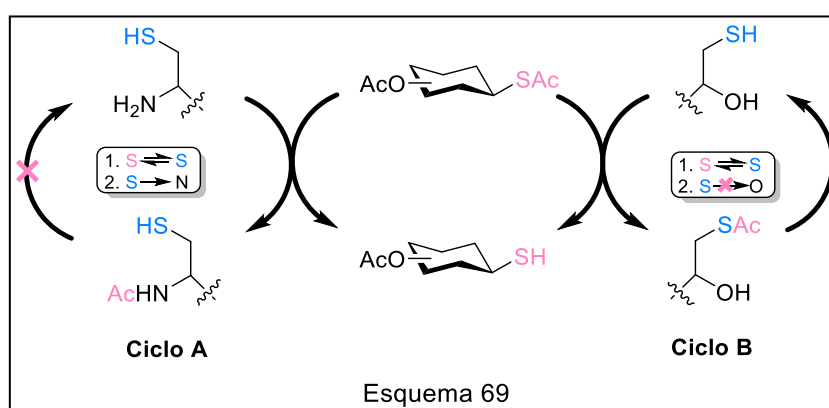
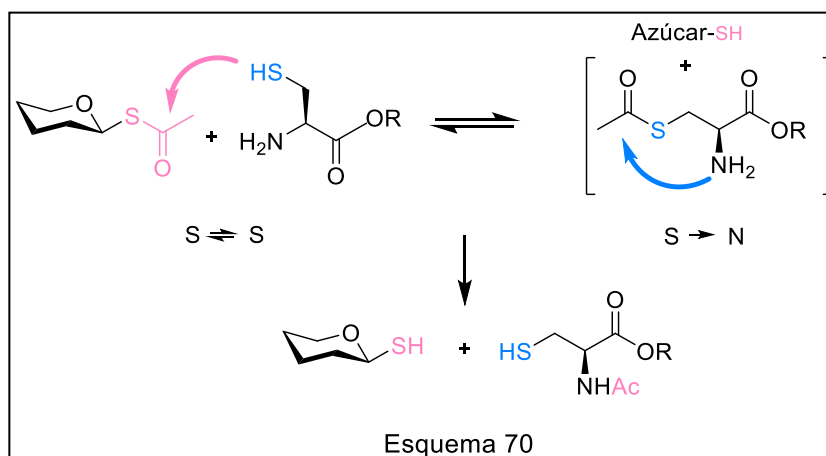


Figura 52

Shu y colaboradores²⁰⁵ encontramos que, cuando se utiliza DTT como agente de transferencia, la reacción de S-desacetilación ocurría a través de la vía de *trans*-tioesterificación, por lo que el grupo S-acetilo anomérico se transferiría al átomo de azufre del DTT pero sin que se produzca el cambio adicional de azufre a oxígeno. Basados en este mecanismo, informan la importancia del exceso de DTT porque el paso de *trans*-tioesterificación es reversible. Además, indican la importancia de emplear cantidades mínimas de base, ya que el paso de *trans*-tioesterificación se ve favorecido en un entorno básico débil (**Ciclo A**). Se propone un mecanismo similar para la cisteína metil éster (**Ciclo B**), basado en un mecanismo de unión química nativa (UQN), método utilizado para sintetizar proteínas (Esquema 69).²⁰⁶



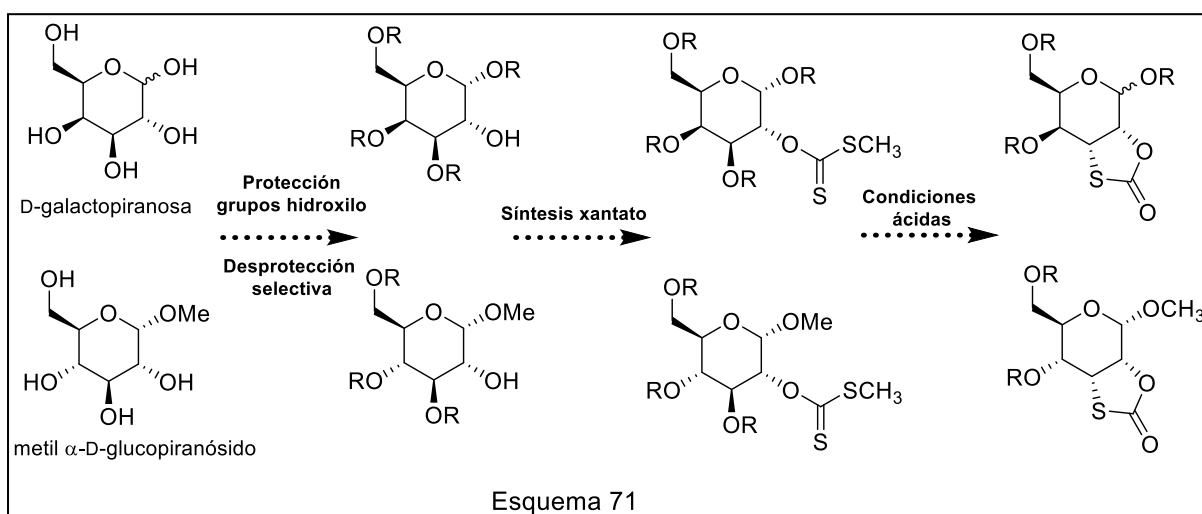
La UQN implica una *trans*-tioesterificación reversible entre un peptidil tioéster C-terminal y otro péptido que contiene un residuo de cisteína N-terminal. Un posterior cambio irreversible del grupo acilo desde el azufre al nitrógeno se produce en el residuo de cisteína, formando el péptido con la liberación simultánea de un compuesto de tiol libre (RSH). Dado el carácter innato y las condiciones de reacción moderadas de la ligación química nativa, se prevé que esta estrategia podría aplicarse a la S-desacetilación selectiva de los tioacetatos de glicosilo para producir glicosil tioles, tal como se muestra en el Esquema 70.



De acuerdo al mecanismo mencionado, podríamos explicar la formación del compuesto **27** por un proceso de *trans*-tioesterificación entre el grupo acetilo del 3-tioacetilmanósido y el grupo tiol de la cisteamina, seguido de la transferencia del grupo acetilo al grupo amino de la cisteamina.²⁰⁵ A diferencia de lo observado en el Esquema 70, la gran propensión hacia la formación del enlace disulfuro de nuestro sustrato sería la causa por la cual no se puede acceder al tiol libre en C-3.

4.3. SÍNTESIS DE 3-TIOMANÓSIDOS DERIVADOS DE MATERIAL DE PARTIDA ANÁLOGO

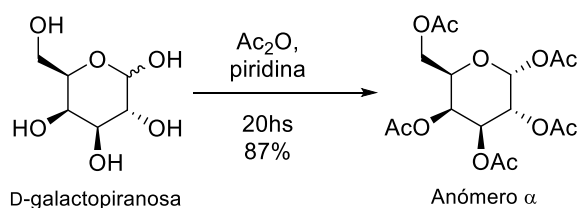
La importancia biológica y sintética de los tioazúcares, y los interesantes resultados obtenidos con el intermediario **6** derivado de levoglucosenona **1**, nos llevó a explorar su obtención a partir de otros tiocarbonatos cíclicos similares a **18**, con el objetivo de obtener diferentes miembros de la familia de carbohidratos. Para ello se seleccionaron dos azúcares comercialmente accesibles como la D-galactopiranososa y el metil α -D-glucopiranosido. En ambos casos fue necesario lograr la síntesis de un intermediario con el hidroxilo en C-2 libre para generar el xantato en esa posición y aplicar las condiciones ácidas que condujeron a la ciclación de **4** a **18**. En el Esquema 71 se describe la propuesta sintética planteada.



4.3.1. D-galactopiranososa como material de partida análogo

Las hexopiranosas peracetiladas se usan ampliamente como material de partida para la síntesis de oligosacáridos y glicoconjugados de importancia biológica. Además, la elucidación estructural de muchos productos naturales polihidroxilados, se ve facilitada muy a menudo mediante la transformación en sus correspondientes acetatos.²⁰⁷

En base a lo expuesto y siguiendo un protocolo publicado, D-galactopiranososa se peracetiló con el objetivo de obtener una mezcla de los anómeros α/β . Sin embargo, en el producto crudo se observa una predominancia absoluta del anómero α (Esquema 72).



La señal correspondiente al H-1 del anómero α se evidencia en el espectro de RMN ^1H (Figura 53) con un desplazamiento de 6,36 ppm, mientras que no se observa señal correspondiente al anómero β (5,66 ppm). El resto de los datos espectroscópicos para este anómero se corresponden con los informados en la literatura.²⁰⁸

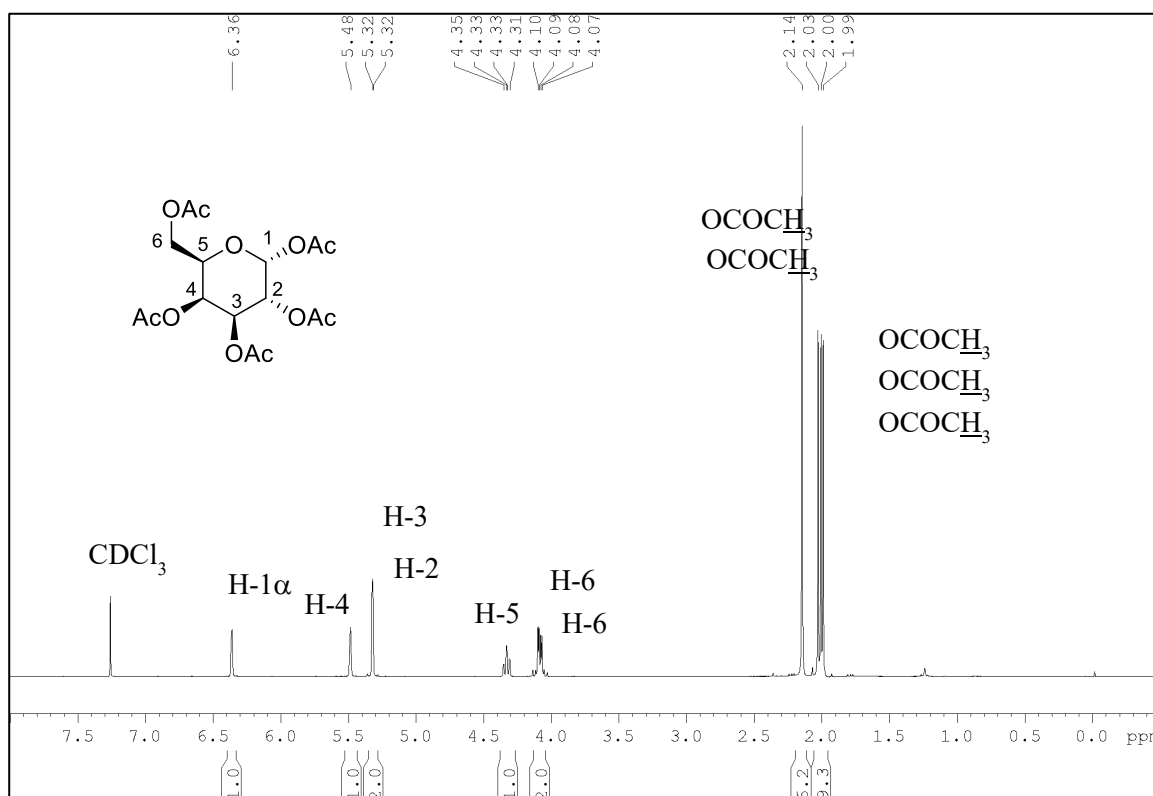
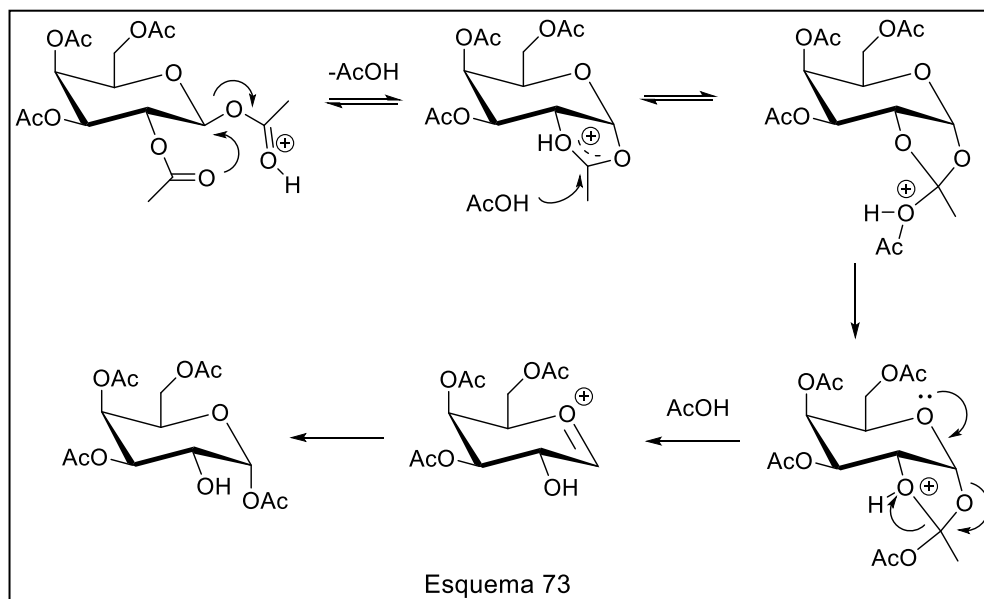


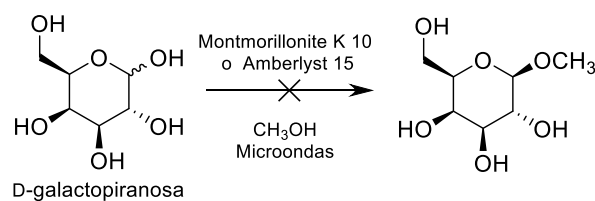
Figura 53

A continuación, encontramos que el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) permitiría la desprotección selectiva del hidroxilo de C-2 de D-galactopiranos peracetilada.²⁰⁹ Lamentablemente, en las condiciones utilizadas, recuperamos principalmente material de partida. Según consta en la bibliografía, la desprotección selectiva de C-2 con TFA sólo es posible partiendo del anómero β ; pero no sobre el anómero α que es el obtenido como resultado de la peracetilación.

La importancia del anómero β como material de partida podría explicarse considerando el mecanismo propuesto para la reacción de desprotección, que cursaría a través de un ion 1,2-acetoxonio, donde el grupo acetato en C-1 actuaría como buen grupo saliente en solvólisis con la asistencia anquimérica del acetato de C-2. Esto daría lugar principalmente al compuesto desprotegido en C-2 como producto cinético (Esquema 73).²¹⁰ En nuestro caso, α -D-galactopiranos peracetilada se recupera sin cambios cuando se trata con TFA acuoso. La falta de reactividad observada reflejaría principalmente la falta de asistencia del grupo vecino en la eliminación del grupo acetato de C-1.



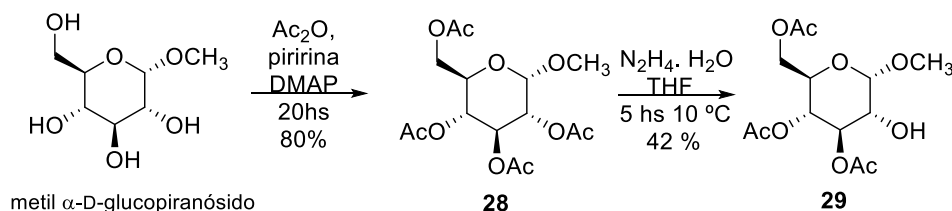
La dificultad de esta ruta sintética radicó en la obtención del anómero β en la reacción de peracetilación. Una reacción de glicosidación de Fischer, en la cual D-galactosa se haría reaccionar a reflujo en alcohol con catálisis ácida, daría lugar a la formación del glicósido correspondiente. Esta metodología podría permitirnos una mejor selectividad y eficiencia en la separación de ambos anómeros. Para esto se evaluaron dos protocolos, uno utilizando Montmorillonite K10,²¹¹ y otro Amberlyst 15¹¹² como catalizadores. Ambos procedimientos se llevaron a cabo bajo condiciones térmicas de irradiación de microondas (Esquema 74). Si bien se ensayaron varias condiciones de reacción, en nuestro caso no se obtuvo el resultado esperado, evidenciándose descomposición del material de partida al extender los tiempos de reacción.



4.3.2. Metil α -D-glucopiranosido como material de partida análogo. Primera ruta planteada.

Sin resultados favorables para D-galactosa, decidimos evaluar metil α -D-glucopiranosido como material de partida. Como primer paso, se peracetiló siguiendo el

protocolo descrito en la literatura,²¹³ obteniéndose con buenos rendimientos el compuesto **28** (Esquema 75), cuyos datos espectroscópicos son consistentes con la literatura científica.^{213,214} La desprotección selectiva de C-2 se realiza con $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$,²¹⁵ dando lugar a la formación del compuesto **29** con rendimientos moderados, recuperándose también material de partida.



Esquema 75

En el espectro de RMN ^1H de **29** (Figura 54) se evidencia la desaparición de una señal correspondiente a un grupo acetato, así como un efecto de apantallamiento en el H-2, desplazándose a campos más altos. El resto de los datos espectroscópicos son consistentes con la literatura.²¹⁶

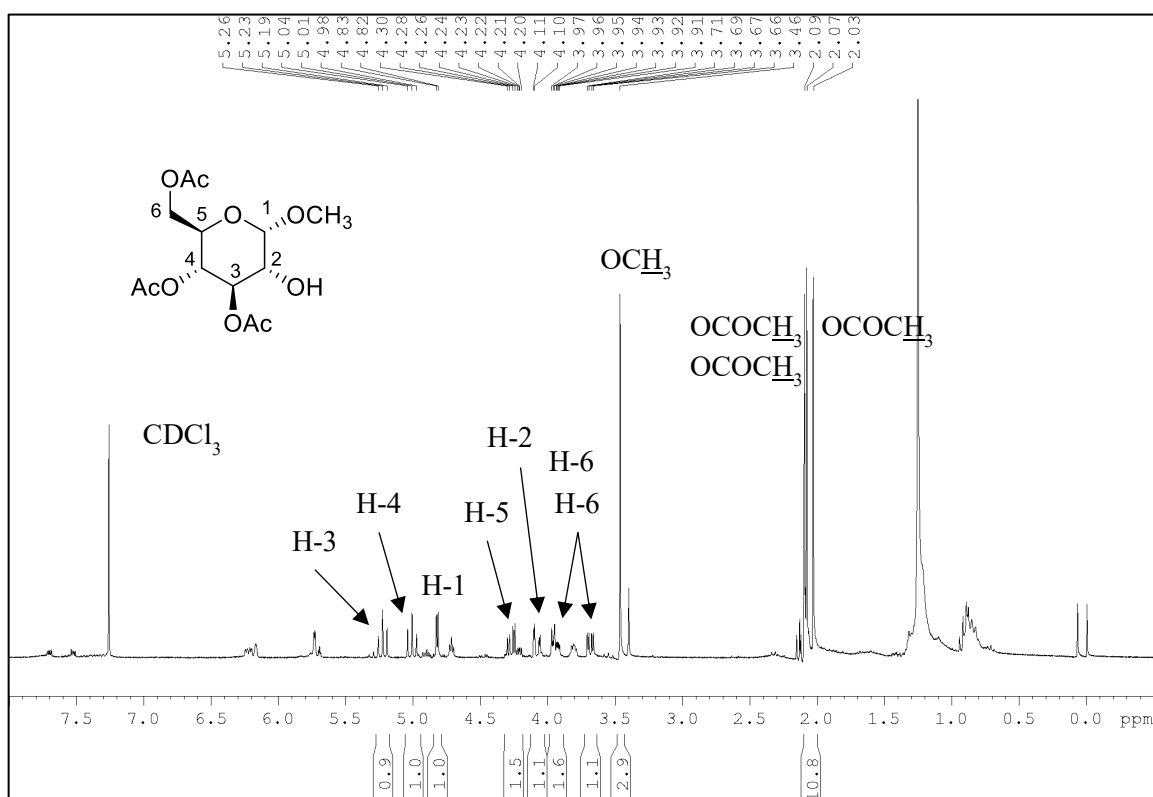
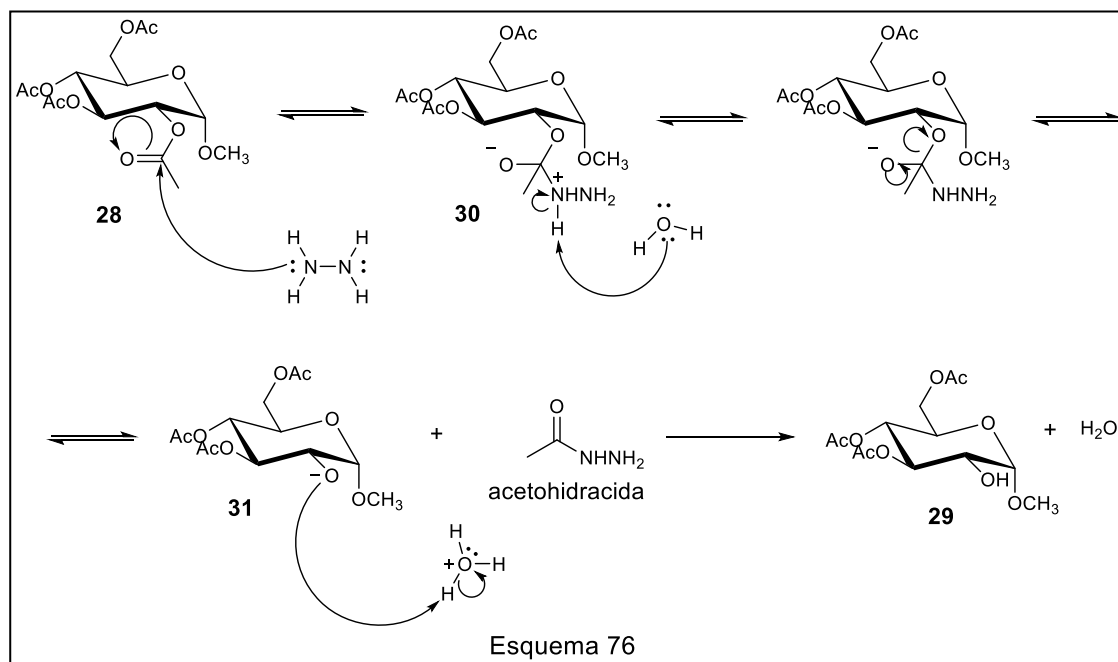


Figura 54

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de **29** cursaría a través del ataque nucleofílico de la hidracina al éster de C-2, generando el intermediario **30**. A continuación en el medio de reacción, se produciría la abstracción de un protón unido a nitrógeno por el agua, con la consecuente regeneración del grupo carbonilo y liberación de una molécula de acetohidracida, formándose el intermediario **31**. Finalmente, **31** se protonaría, generando el compuesto **29** de interés (Esquema 76).



Cabe destacar que la desprotección selectiva puede atribuirse a una mayor reactividad del grupo de C-2 respecto al grupo de C-3 en metil α -D-glucopiranosido peracetilado, al considerar el efecto activador del oxígeno anomérico.²¹⁷ En analogía con la protección selectiva de metil 4,6-O-bencilidén glucopiranosido con N-tosilimidazol,²¹⁸ donde los resultados demuestran la alta selectividad del complejo N-tosilimidazol en la sulfonilación del grupo hidroxilo de C-2 en el material de partida, se ha sugerido que la activación del 2-OH por el grupo metoxi de C-1 orientado axialmente en el anómero α tiene lugar a través de enlaces hidrógeno entre el oxígeno del grupo metoxi y el hidrógeno del hidroxilo de C-2.

A continuación, el compuesto **29** fue sometido a condiciones de formación del xantato como se ensayó previamente (CS_2 , NaH, CH_3I en THF). En este caso se visualizó más de un producto por CCD (**Espectros B y C**), y al comparar los respectivos espectros de RMN ^1H con el material de partida (**Espectro A**), observamos además, la presencia de más de un grupo xantato en cada uno de ellos y ausencia de señales correspondientes a los grupos acetilos (Figura 55).

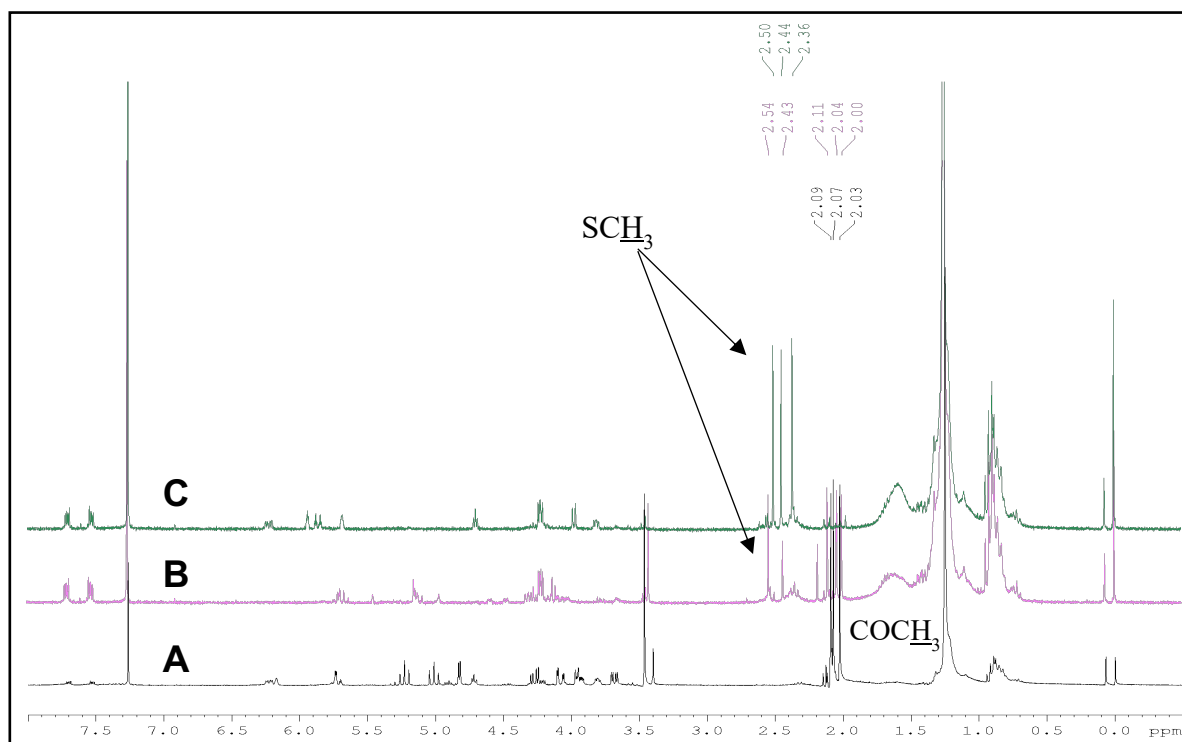
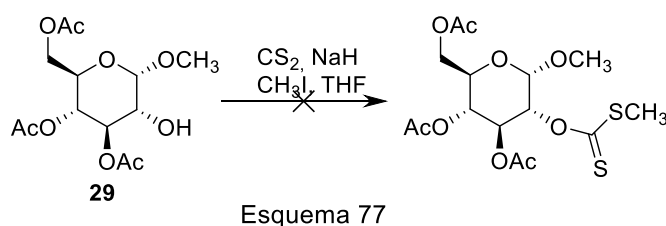


Figura 55

Posiblemente, los grupos acetatos en **29** son afectados por la formación del alcóxido, dando lugar a la formación de un compuesto polihidroxilado que puede formar varios xantatos (Esquema 77). Bajo estas circunstancias, no fue posible evaluar las condiciones ácidas para la formación de un tiocarbonato cíclico, y se decidió buscar una ruta alternativa.

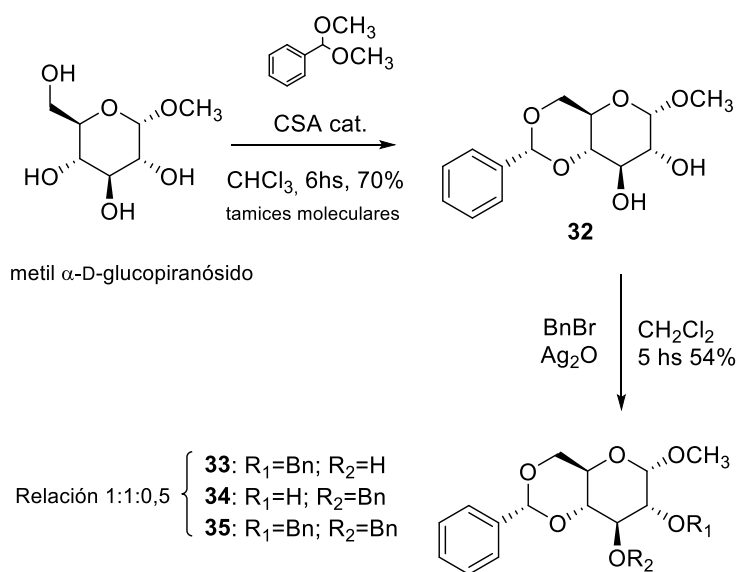


4.3.3. Metil α -D-glucopiranosido como material de partida análogo. Segunda ruta planteada.

Considerando la inestabilidad de los grupos acetatos ante las condiciones de reacción, decidimos utilizar otros grupos protectores. En primer lugar, metil α -D-glucopiranosido fue tratado con el benzaldehído dimetilacetal y ácido canforsulfónico en cloroformo a reflujo,²¹⁹ formándose el metil 4,6-O-bencilidén glucopiranosido **32**. De esta

manera, se logró la protección de los hidroxilos en C-4 y C-6. Los datos espectroscópicos de **32** fueron coincidentes con los que obtenidos previamente en nuestro laboratorio.²²⁰

A continuación, **32** fue tratado con Ag₂O y BnBr en CH₂Cl₂ por 6 horas, obteniéndose la mezcla de los compuestos monobencilados (en C-2 y C-3) y en menor proporción el producto dibencilado.²²¹ Estos se separaron eficientemente por cromatografía en columna, dando lugar a los compuestos de interés **33** y **34** (Esquema 78).



Esquema 78

En el espectro de RMN ¹H de **33** (Figura 56) se destaca la señal del hidroxilo a 2,56 ppm como un singlete y el par de dobletes que integra cada uno para un protón centrados entre 4,60 ppm y 4,80 ppm que corresponden al metileno del grupo bencilo. En la Figura 57 observamos el espectro de RMN ¹H de **34**. La señal del grupo hidroxilo aparece como un singlete a 2,32 ppm; y el metileno del grupo bencilo nuevamente se observa como un par de dobletes a 4,81 ppm y 4,96 ppm, superpuesta la primera señal con el H-1 que presenta un desplazamiento a 4,80 ppm. Los datos espectroscópicos para **33** y **34** coinciden con los informados en la literatura.²²²

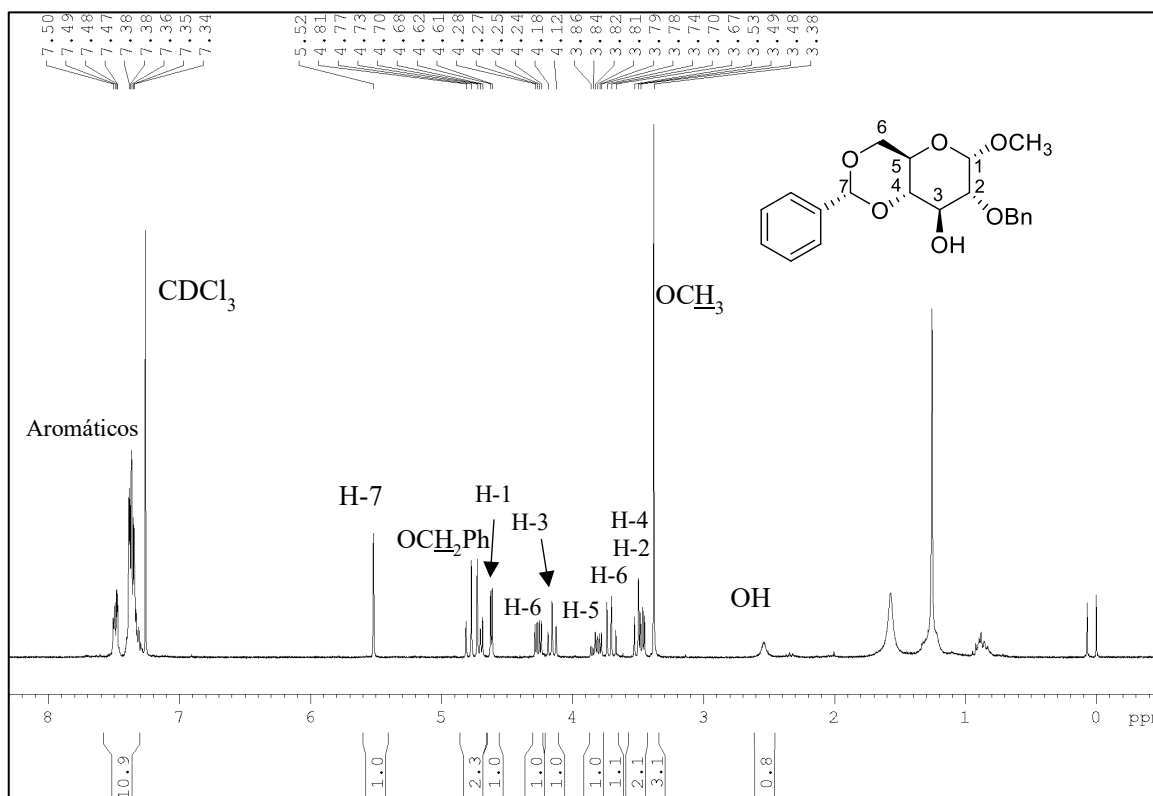


Figura 56

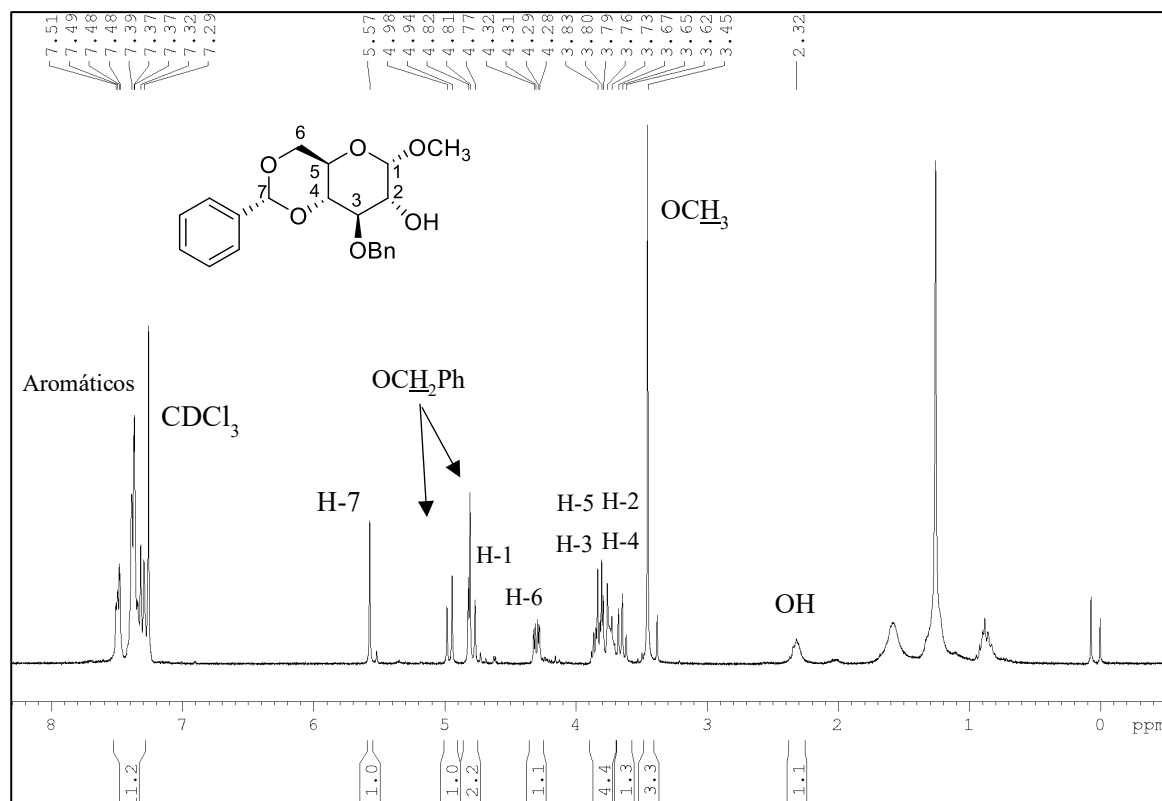
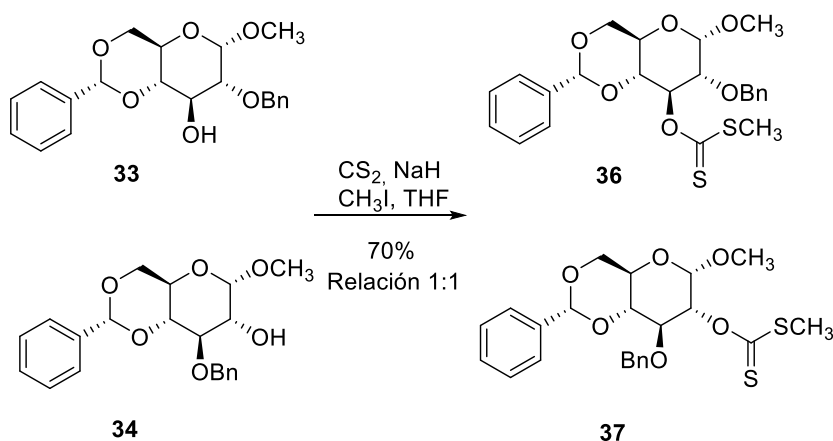


Figura 57

Para la síntesis de los xantatos de **33** y **34**, se realizó primero una cromatografía en columna que permitió separar el compuesto dibencilado **35** de los monobencilados; y esta mezcla se sometió a la reacción de formación de xantato, obteniéndose los productos esperados con buenos rendimientos. Estos productos **36** y **37** pueden separarse eficientemente por cromatografía en columna (Esquema 79).



Esquema 79

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **36** (Figura 58) se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo hidroxilo y aparición de una señal a 2,59 ppm que integra para tres protones, atribuible al $-\text{SCH}_3$ del grupo xantato. A su vez, se evidencia un corrimiento del protón H-3 a campos más bajos (6,55 ppm) debido al desapantallamiento producido por la formación del grupo xantato en C-3. Las demás señales no sufren modificaciones sustanciales respecto al material de partida. En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 59) se evidencia la señal del tiocarbonilo con valor de 215,5 ppm; y la perteneciente al metilo del tiocarbonilo que resuena con un valor de 19,4 ppm, como señales características. Respecto al compuesto **37** (Figura 60), se observa un patrón similar a **36**, considerando que en este caso el H-2 sufre un desapantallamiento moviéndose a campos más bajos (5,74 ppm) respecto el material de partida, dado que en esa posición se forma el grupo xantato. Se detecta la aparición de una señal correspondiente al $-\text{SCH}_3$ con un valor de 2,58 ppm. Asimismo, en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 61) se observan las señales atribuibles al grupo xantato, con un valor de 216,1 ppm para el tiocarbonilo y 19,3 ppm para el metilo. El análisis del espectro de IR destaca la desaparición de las señales para los grupos hidroxilos en ambos compuestos.

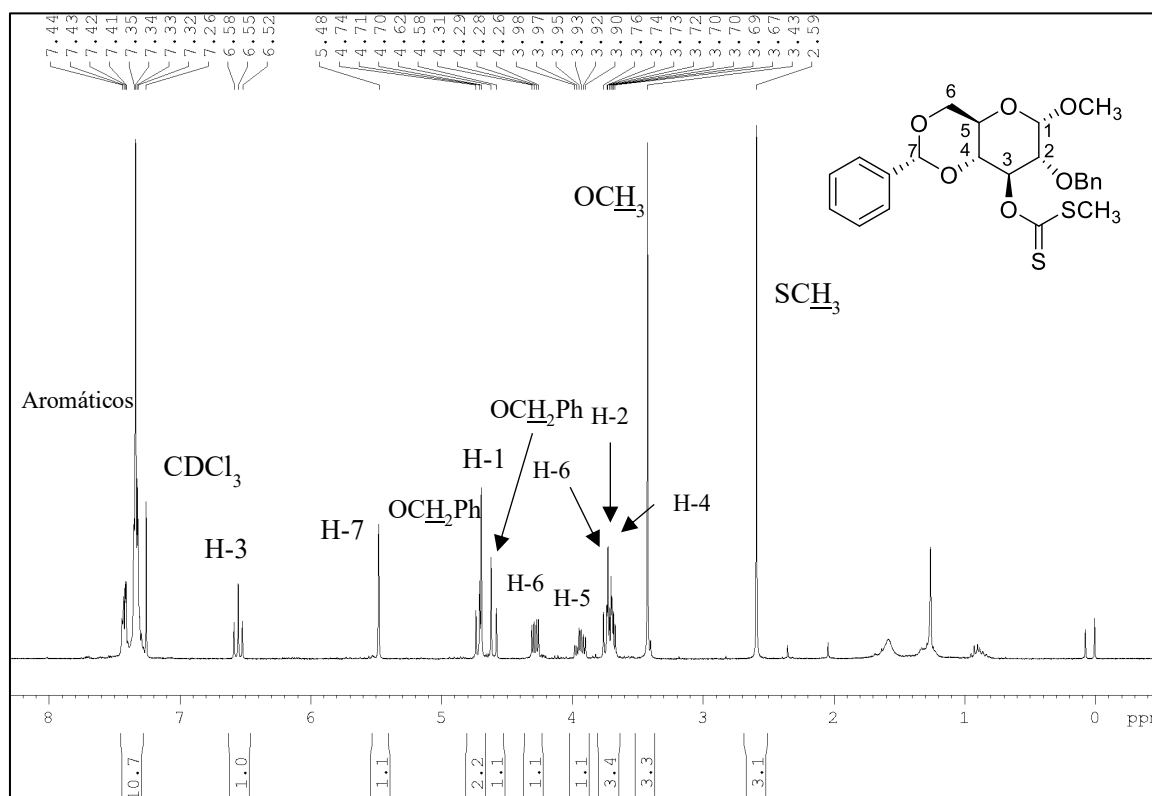


Figura 58

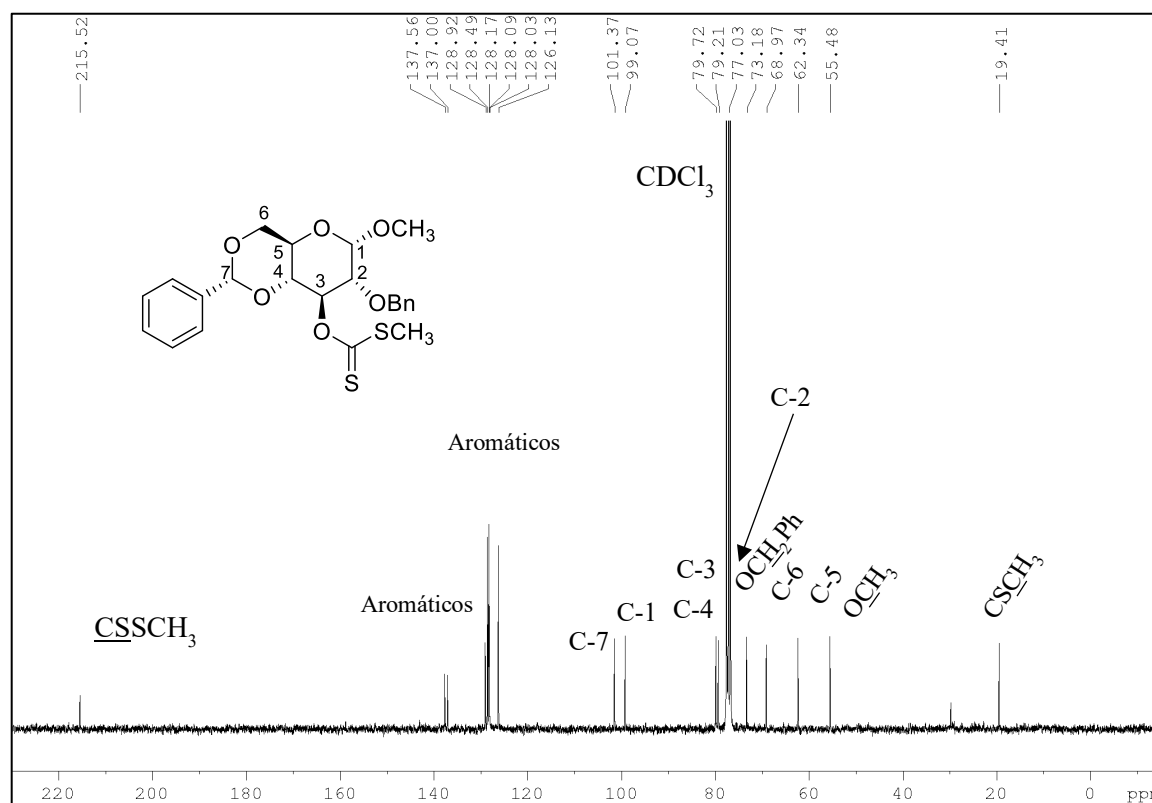


Figura 59

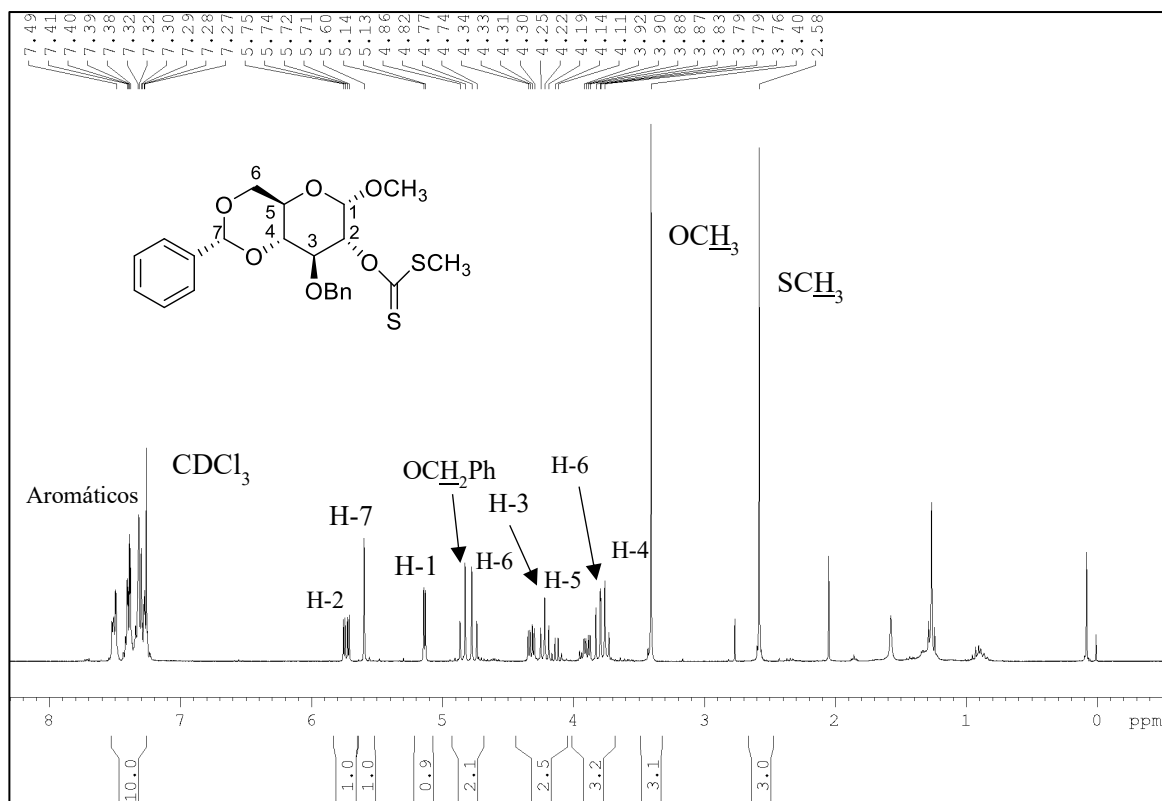


Figura 60

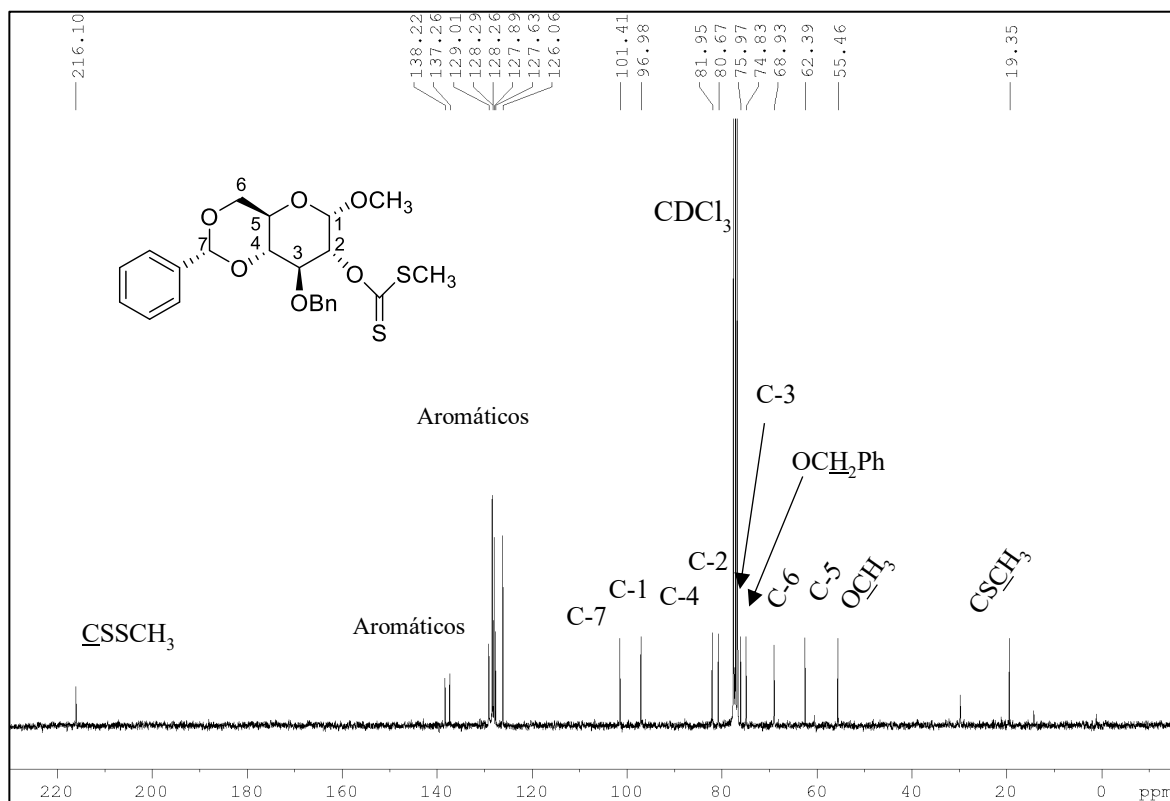


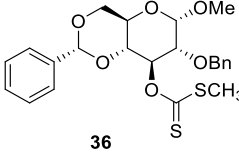
Figura 61

El paso siguiente, requiere la eliminación de los grupos protectores bencilo de **36** y **37**, para lograr así la síntesis de intermediarios con un hidroxilo libre que permitiesen aplicar las condiciones ácidas para la reacción de ciclación.

Se trató **36** en condiciones de hidrogenación catalítica con paladio/carbono (Pd/C) y de hidrógeno gaseoso (H_2 (g)) en AcOEt.²²⁰ No se observó formación de producto deseado, recuperándose material de partida aún en exceso de Pd/C y alta presión de H_2 (g). Por la presencia de azufre en el compuesto, existía la posibilidad que no se produjese la desprotección, ya que las hidrogenaciones catalíticas generalmente son suprimidas o degradadas por envenenamiento del catalizador, y entre algunas las causantes se encuentran las moléculas que contienen azufre. La presencia de pequeñas cantidades de veneno a veces contamina el catalizador, por lo que la tasa de hidrogenación se vuelve muy baja. Ocasionalmente, se pueden usar dos porciones sucesivas de catalizador para obtener una velocidad de reacción razonable. En tales casos, es deseable eliminar el lote inicial de catalizador y agregar una porción fresca.²²² Aun realizando esta variación en el protocolo, no se obtuvo el producto deseado. Indagando en la bibliografía, encontramos que cloruro férrico anhidro ($FeCl_3$ anhidro) en DCE es altamente eficiente para la eliminación de grupos bencilos y becildén acetal, aún en presencia de otros grupos protectores como metil éters, acetatos o benzoatos.²²⁴ El mecanismo propuesto para esta reacción implicaría el acomplejamiento inicial del $FeCl_3$ al átomo de oxígeno etéreo y el subsiguiente desplazamiento con un protón para dar lugar a la formación del alcohol libre y cloruro de bencilo. Siguiendo este protocolo se trató al compuesto **36** en las condiciones encontradas, sin embargo tampoco se obtuvieron los productos deseados (Tabla 4).

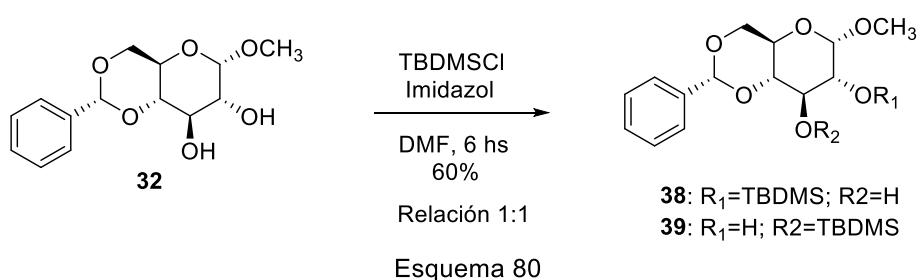
Posiblemente la presencia del grupo xantato podría estar interfiriendo en la eliminación de los grupos protectores. Cabe destacar que ambas reacciones también se probaron con el compuesto **37**, evidenciándose los mismos resultados.

Tabla 4

Material de partida	Condiciones de reacción	Resultados
	Pd/C, H_2 , AcOEt	Se recuperó Material de partida
	$FeCl_3$ anhidro, CH_2Cl_2	Formación de varios productos visibles en CCD, ninguno resultó el de interés. Posible descomposición.

En base a la dificultad para la eliminación de los grupos bencilo, se decidió someter al compuesto **32** a condiciones de sililación. Los grupos sililo resultan ser

atractivos como grupos protectores debido a que su reactividad y estabilidad se pueden adaptar variando la naturaleza de los sustituyentes en el silicio, además pueden ser eliminados selectivamente.¹⁵³ Para la obtención de los correspondientes compuestos monosililados en C-2 y C-3, **32** se disolvió en dimetilformamida anhidra (DMF) y se adicionó imidazol y cloruro de *t*-butil dimetilsililo (TBDMSCl). Luego de 6 horas, se observó formación de los productos buscados, los cuales pueden separarse eficientemente por cromatografía en columna (Esquema 80).



Los datos espectroscópicos de ambos productos son coincidentes con la literatura científica.¹⁵⁰ El espectro de RMN ¹H (Figura 62) de **38** evidencia las señales correspondientes al grupo TBDMS con un desplazamiento de 0,14 ppm para los metilos unidos al silicio y de 0,92 ppm para los metilos del grupo *t*-butilo, Para el compuesto **39** (Figura 63) se observa un patrón similar con desplazamientos de 0,02 ppm y 0,10 ppm para los metilos unidos a silicio y 0,87 ppm para para los metilos del grupo *t*-butilo. Resulta difícil hacer una comparación de la variación de multiplicidad de H-2 y H-3, ya que en el material de partida esas señales se encuentran solapadas con las correspondientes a H-4 y H-5. Sólo podemos observar un leve despantallamiento de H-2 y H-3 en los compuestos **38** y **39**, respectivamente, consecuencia de la formación del grupo TBMDS en ellos.

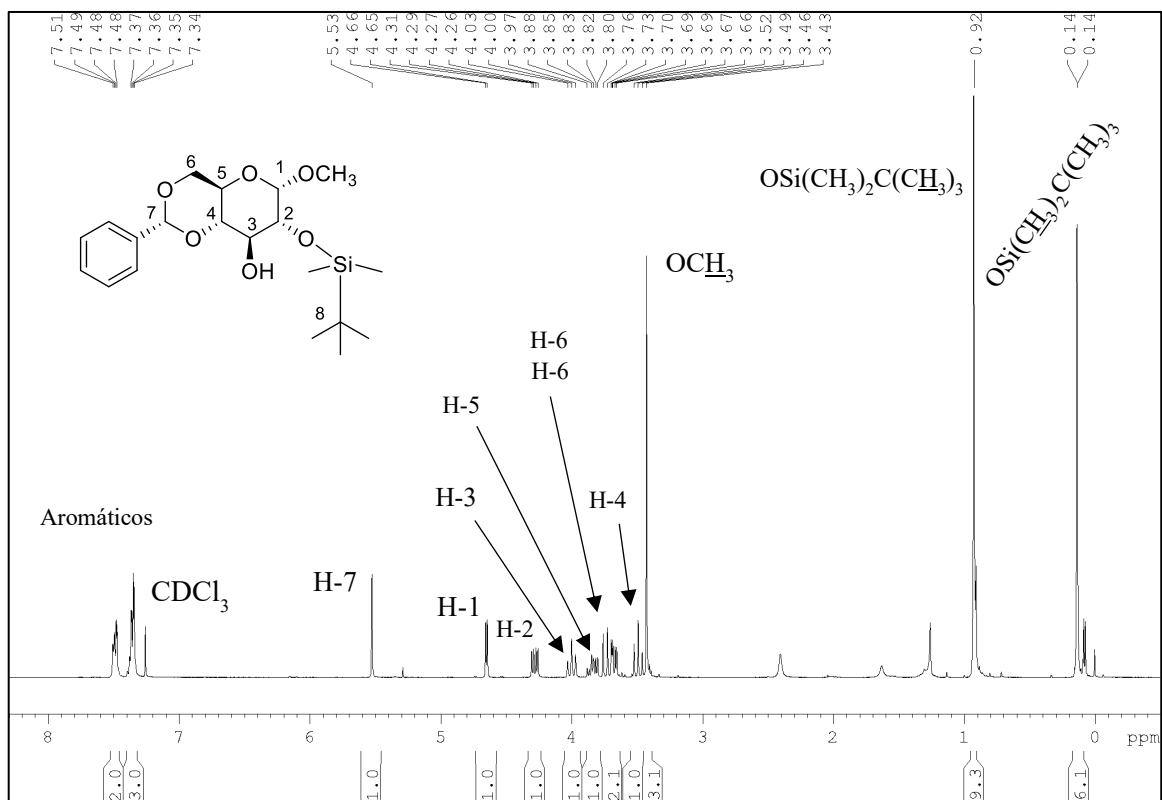


Figura 62

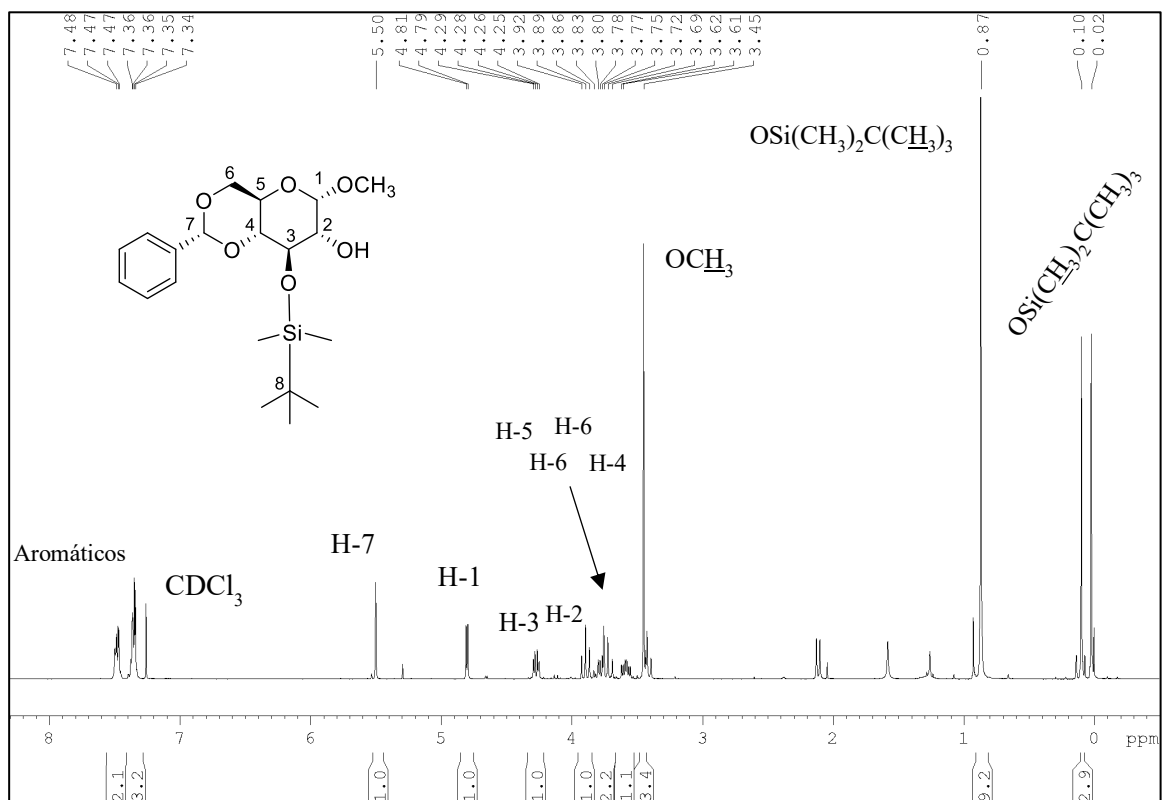
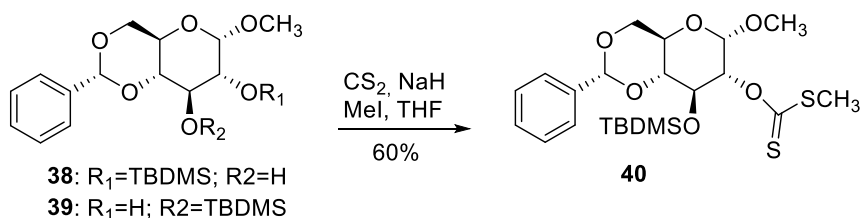


Figura 63

A continuación, **38** y **39** fueron transformados en los xantatos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 81). Sorpresivamente, al analizar los datos espectroscópicos de ambos productos, llegamos a la conclusión de que se trataba del mismo compuesto (**40**).



Esquema 81

En el espectro de RMN de ¹H de **40** (Figura 64) se puede analizar que no hay cambios significativos en comparación con el espectro de RMN de ¹H del material de partida, excepto por el corrimiento de la señal del protón H-2 hacia campos bajos con un desplazamiento de 5,65 ppm, y la aparición de una señal a 2,60 ppm atribuible al -SCH₃, en ambos casos el producto final presenta al grupo xantato en C-2. El espectro de RMN de ¹³C (Figura 65) corrobora la formación del grupo xantato con la aparición de sus señales características para tiocarbonilo (215,4 ppm) y metilo (17,0 ppm).

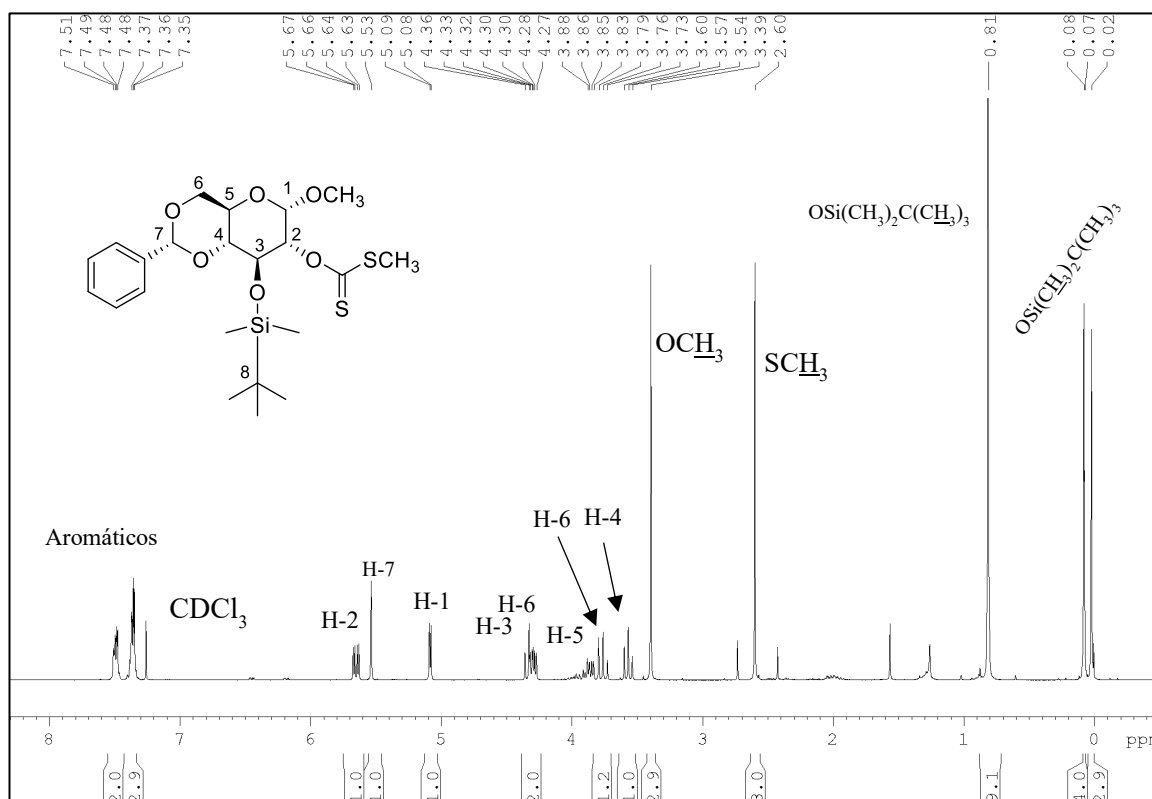


Figura 64

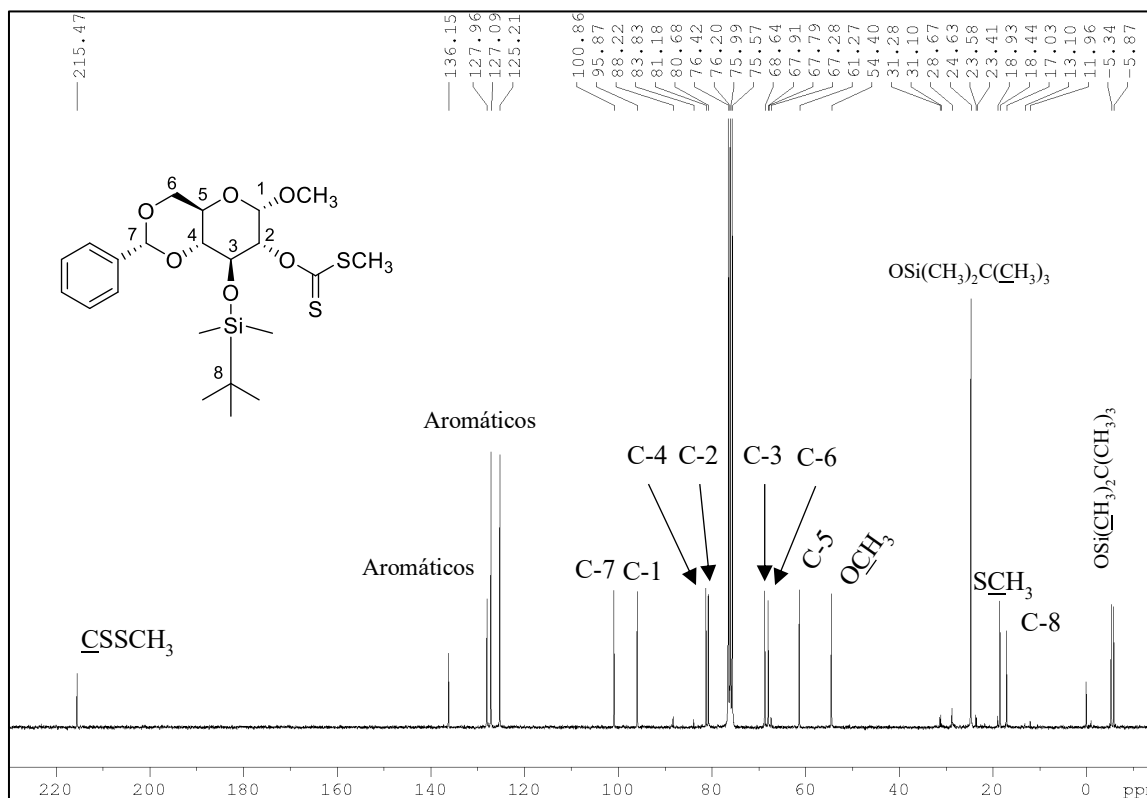


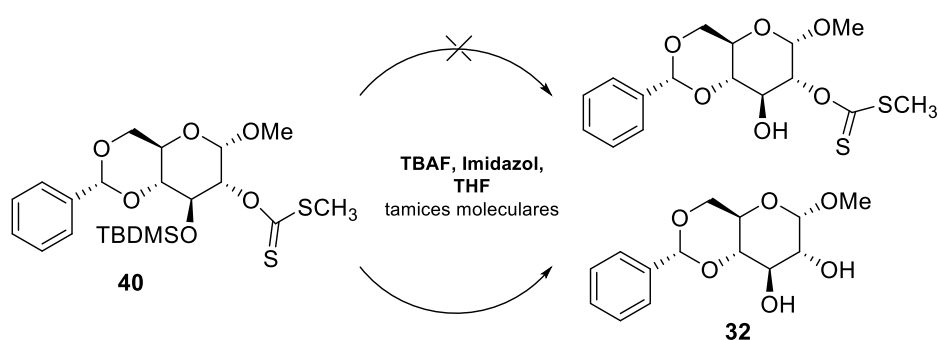
Figura 65

Como ya hemos mencionado, el grupo TBDMS es proclive a migrar frecuentemente de un hidroxilo a otro.¹⁵² En este caso, se observó predominio de la sustitución del hidroxilo de C-3. En base a la literatura, la migración del grupo silil éter esperada en polialcoholes se da en la unidad de TBDMS menos estable. De todas formas, el control cinético o termodinámico de la reacción puede ofrecer resultados extremadamente diferentes.²²⁵ En base a la voluminosidad del grupo TBDMS y el impedimento estérico que se genera por la presencia del grupo metoxi de C-1 en la misma cara de la molécula, se podría esperar la migración hacia el C-3 y la formación del producto termodinámico más estable.

A partir de este resultado, continuamos trabajando con el único xantato obtenido **26**. La desprotección selectiva de C-2 en **40** se realizó con el reactivo fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF) en THF anhidro durante 24 horas.²²⁶ Bajo estas condiciones se recuperó el material de partida, lo que nos hizo suponer que el reactivo podría encontrarse en mal estado. Al indagar en la bibliografía encontramos que la eficacia de la desililación por TBAF se ve afectada adversamente por la presencia de exceso de agua. Incluso, la concentración de agua en algunas botellas recién abiertas suele ser suficiente para disminuir la eficiencia de la reacción de desprotección. Una forma de evitarlo se logra fácilmente utilizando tamices moleculares. La adición de tamices al reactivo asegura que esté seco al momento de utilizarse.²²⁷

Así, en primer lugar tratamos el reactivo con tamices moleculares 4 Å. Luego de 24 horas, repetimos las condiciones de reacción utilizadas previamente, adicionando tamices al medio de reacción y asegurando condiciones inertes. Se observó formación de un producto más polar por CCD. Sin embargo, después del tratamiento de la reacción y posterior purificación por cromatografía en columna, el análisis espectroscópico reveló que se trataba del compuesto **32** (Esquema 82).

En las condiciones básicas utilizadas, se produjo también la hidrólisis del grupo xantato, no siendo factible obtener el producto deseado. Este resultado impidió ensayar la formación del tiocarbonato en condiciones ácidas como habíamos previsto.



Esquema 82

Dado que la dificultad de la estrategia planteada radica en la hidrólisis de los grupos protectores, decidimos utilizar como material de partida los xantatos **37** y **40** para evaluar las condiciones ácidas de ciclación en presencia de los grupos protectores bencilo y TBDMS, respectivamente. En el caso de **37**, se observó desaparición del material de partida por CCD, y aparición de una mancha más polar. Al analizar el espectro de RMN de 1H de la fracción recuperada, se corroboró que no hubo ciclación ya que se evidenció la señal correspondiente al grupo $-SCH_3$. Asimismo se observó desaparición de las señales correspondientes los protones aromáticos y H-7, por lo que se podría haber sufrido hidrólisis el grupo benilidén acetal (Figura 66). Respecto al compuesto **40**, la reacción en condiciones ácidas dio lugar a una mezcla compleja de compuestos que no pudimos separar cromatográficamente ni resolver por RMN.

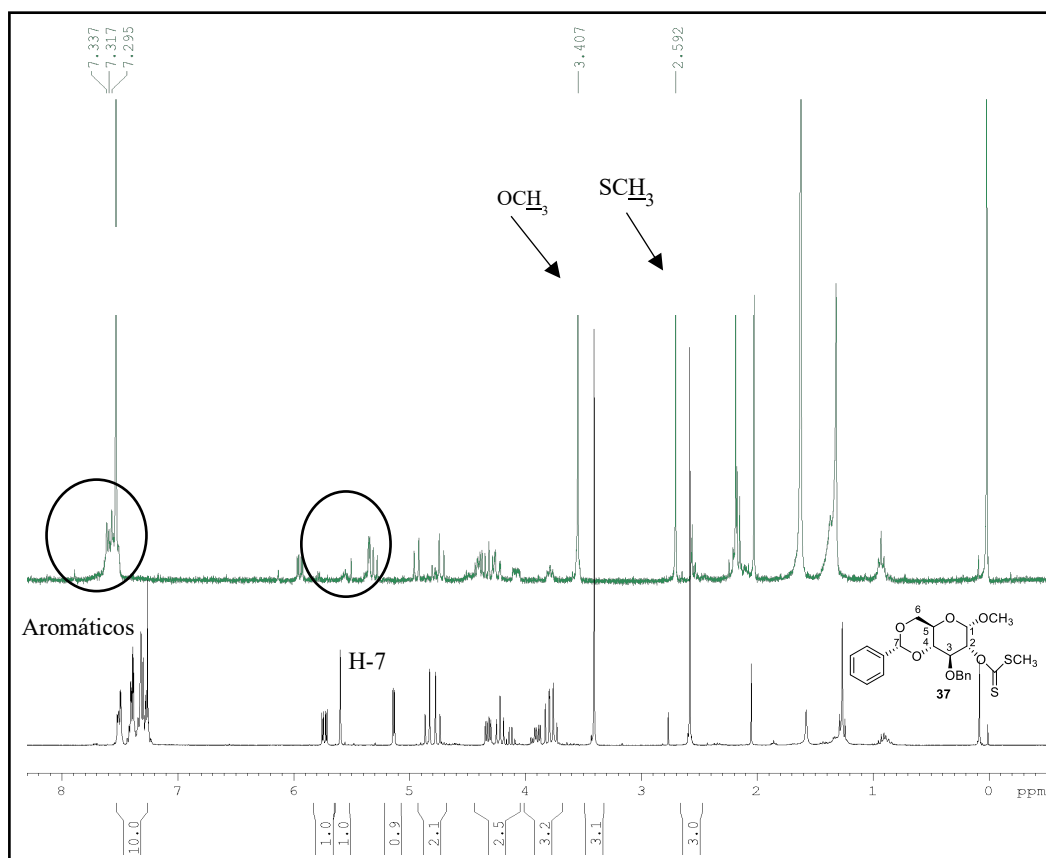


Figura 66

4.4. CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos propuestos, en el presente Capítulo se logró diseñar un protocolo eficiente para la síntesis del derivado 3-tio-manósido (1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-S-acetil- 3-tio- β -D-mannopiranosido) a partir de levoglucosenona **1**. El intercambio xantato-tiocarbonato en condiciones ácidas resultó ser un paso clave para el nuevo enlace C-S. Se utilizó el xantato dihidroxilado **4** como intermediario clave para la reacción de ciclación. Así, mediante una serie de sucesivas reacciones hidrolíticas que dan lugar a buenos rendimientos evitando reacciones laterales, se obtuvo un producto enantioespecíficamente puro, que resulta ser precursor adecuado para ser utilizado como aceptor en la construcción de tiooligosacáridos.¹⁸¹

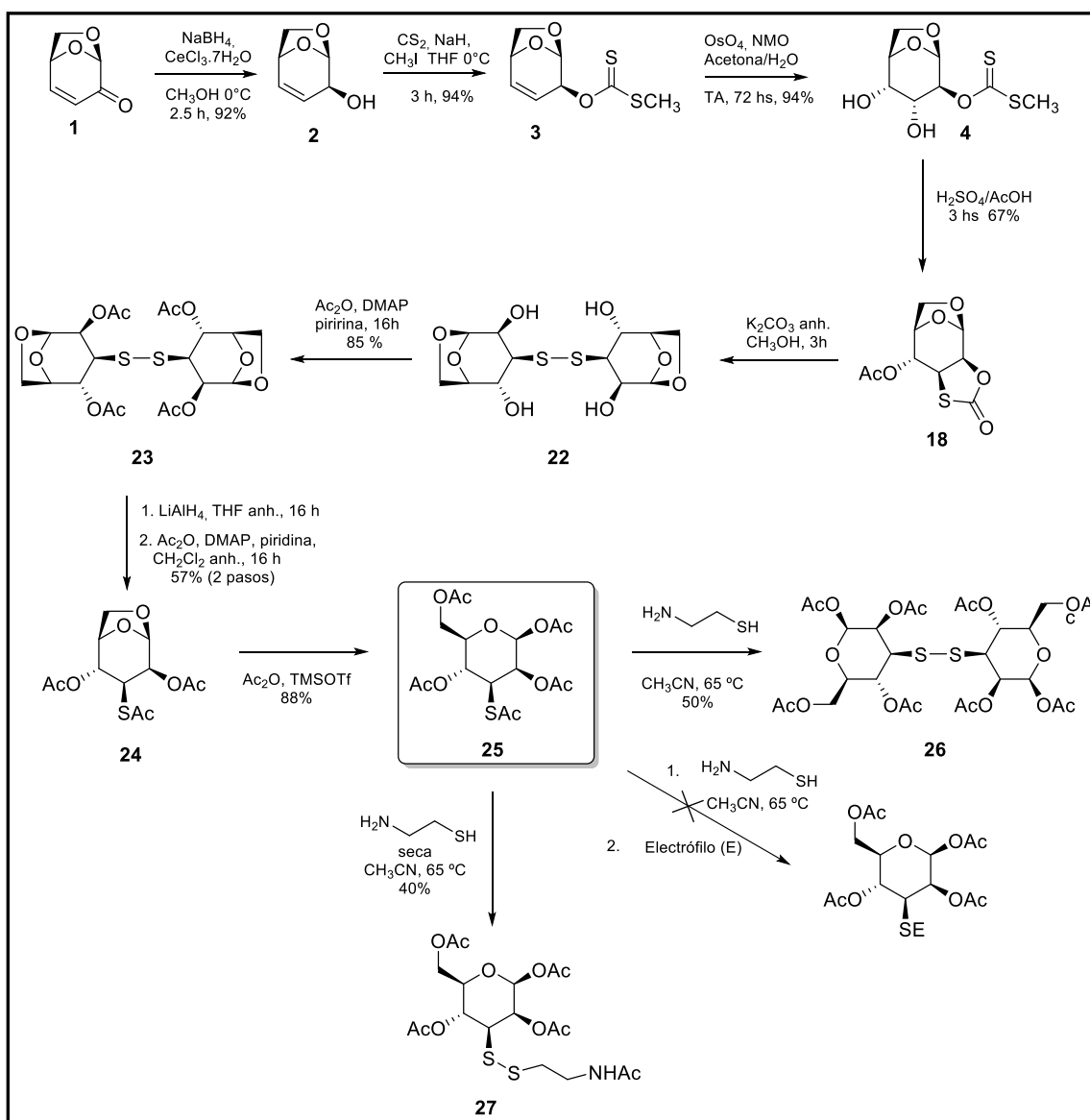
A su vez, se llevaron adelante las primeras pruebas para la desprotección selectiva del 3-tiomanósido **13**, utilizando cisteamina como agente de transferencia. En base a los resultados obtenidos, no logramos la desprotección deseada en las condiciones utilizadas pero se logró un análisis del comportamiento químico de este sustrato lo que hace suponer que se requieren transformaciones químicas más específicas para lograr la desprotección deseada.

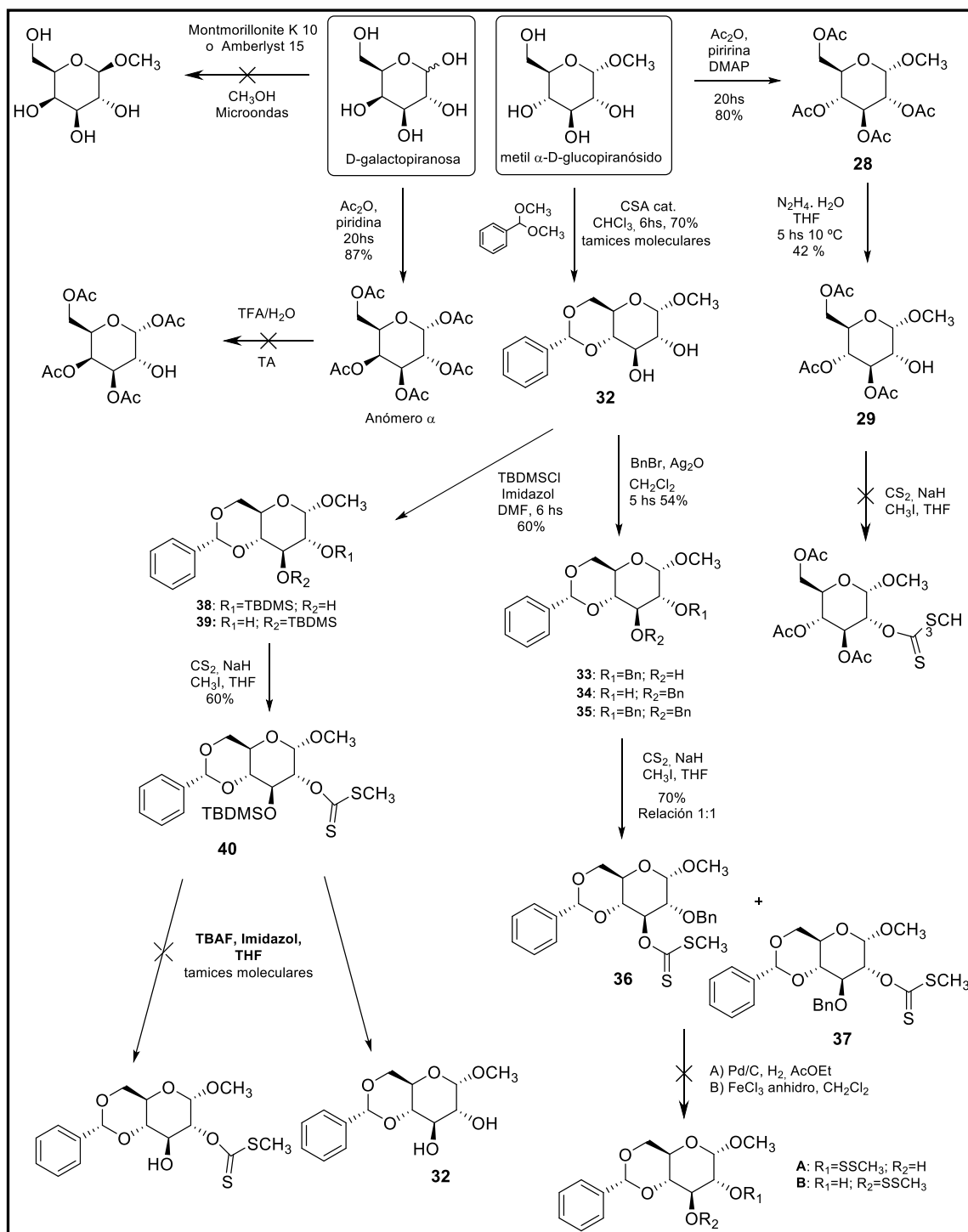
Paralelamente, se realizaron ensayos con α,β -D-galactopiranososa y metil α -D-glucopiranosido como materiales de partida, con el fin de analizar una ruta sintética alternativa hacia la síntesis de tio-azúcares, para evaluar la importancia y efecto que provocan los cambios configuracionales en los distintos carbonos asimétricos en la formación de tioles carbonatos. En el caso de la α,β -D-galactopiranososa, no fue posible aislar el anómero β necesario para proseguir con el protocolo de síntesis propuesto.

Se prosiguió evaluando al metil α -D-glucopiranosido como material de partida para la obtención de tiocarbonatos. Respecto de la estrategia sintética planteada no fue posible lograr la formación del tiocarbonato debido a la reactividad presentada por los grupos protectores acetatos empleados inicialmente y se decidió estudiar otros grupos protectores diferentes. En base a la experiencia sintética de nuestro grupo,²¹⁹ se transformaron los grupos hidroxilo en C-4 y C-6 en un grupo bencilidén acetal, formándose el metil 4,6-O-bencilidén glucopiranosido **32**. Los grupos hidroxilo en C-2 y C-3 fueron protegidos selectivamente como productos monobencilados **33** y **34** para la posterior formación de los xantatos correspondientes. Sin embargo, la desprotección de los grupos bencilo no pudo ser optimizada. Se decidió utilizar como grupo protector el TBDMS, formándose los compuestos monosililados **38** y **39**. El xantato se pudo obtener con buenos rendimientos pero solamente uno de ellos, el producto **40** por la capacidad de migración que presentan los protectores de silicio. A continuación se evaluó experimentalmente la desprotección de **40** sin alcanzar resultados favorables.

Los resultados obtenidos en este Capítulo brindaron un conocimiento más profundo y detallado de la reactividad de diferentes monosacáridos como materiales de partida para la obtención de tioazúcares planteando la necesidad de diseñar protocolos de síntesis más específicos para poder lograr las modificaciones estructurales deseadas.

Esquemas de Reacciones y secuencias sintéticas – Capítulo IV







Tio-derivados de carbohidratos: Síntesis de tioazúcares desde ditiocarbonatos cíclicos.

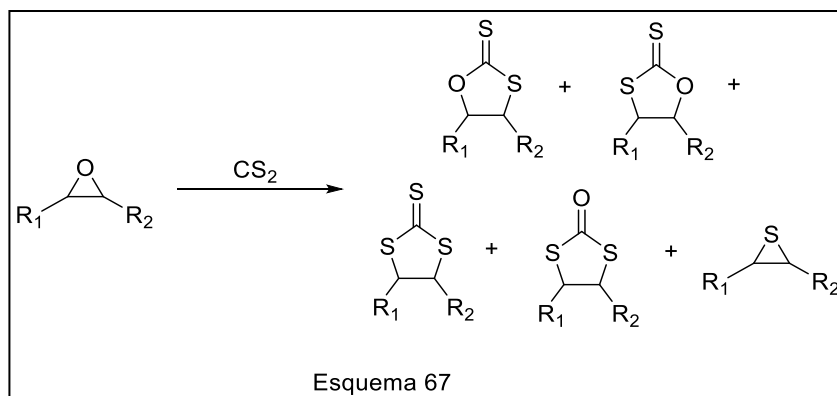
5.1. INTRODUCCIÓN

En el diseño y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos derivados de hidratos de carbono, los tiooligosacáridos se presentan como interesantes y potenciales precursores sintéticos¹⁷⁶ y los tioazúcares son considerados materiales de partida claves para la obtención de los mismos. Entre las diferentes estrategias para incorporar una funcionalidad de azufre en un esqueleto de carbohidratos, los derivados de anhidro azúcar han demostrado ser componentes muy útiles para lograr este objetivo. Un ejemplo lo representa la síntesis estereoespecífica del 3-tiomanopiranosido **25** a partir de levoglucosenona (**1**), desarrollado en el capítulo anterior, que involucra un intercambio de xantato-tiocarbonato bajo condiciones ácidas como paso clave para construir el enlace C-S.¹⁸¹

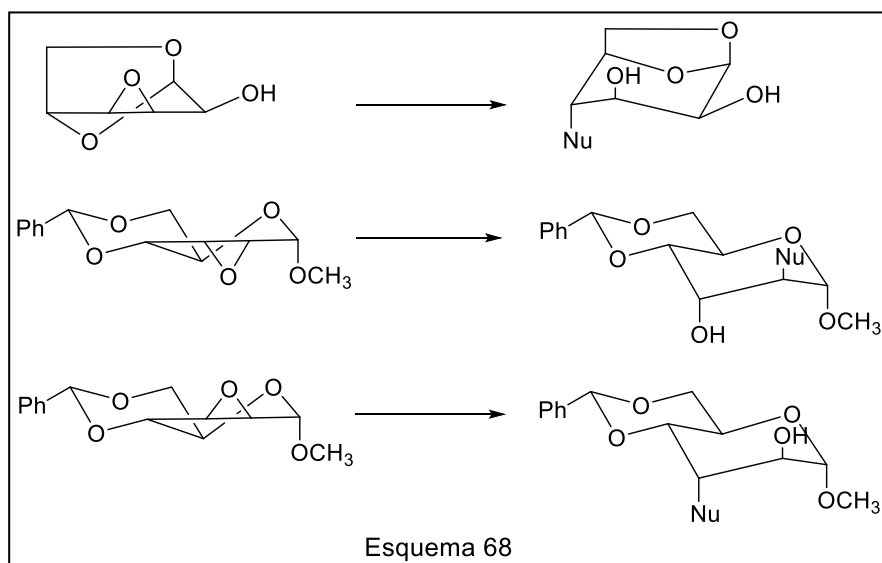
En este Capítulo, se describe la síntesis estereoespecífica de nuevos tioazúcares a partir de los 2,3-epoxi alcoholes derivados de levoglucosenona (**1**) y metil α -D-glucopiranosido, mediante una secuencia que involucra una reacción en cascada de apertura intramolecular del epóxido y consecuente migración del grupo xantato generándose 1,3-oxatiolano-2-tionas con muy buenos rendimientos.

Los ditiocarbonatos cíclicos (1,3-oxatiolano-2-tionas) son compuestos de elevada relevancia estructural debido a sus actividades biológicas y en la ciencia de los materiales.^{228,229} Además, se ha informado que los ditiocarbonatos cíclicos de 5 miembros poseen importantes propiedades radioprotectoras²³⁰ y aplicaciones como monómeros en la síntesis de polímeros.²³¹ Este valioso tipo de compuestos se puede preparar por reacción de epóxidos con disulfuro de carbono.²³² Sin embargo, esta transformación conduce a una gama de productos que incluyen una mezcla regioisomérica de ditiocarbonato, tritiocarbonato de cinco miembros y episulfuros, según el catalizador y las condiciones de reacción (Esquema 67).^{233,234} Esta falta de

selectividad podría resolverse mediante la inducción de una reacción de sustitución nucleofílica acílica intramolecular de un derivado de xantato a un carbono vecino deficiente en electrones. La catálisis por bases o sales de haluros, y otros complejos como aluminio mejorarían la selectividad de la reacción.

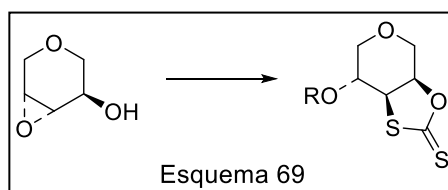


Hay solo unos pocos precedentes con respecto a la apertura intramolecular de un oxirano en una cadena lineal por un anión xantato para proporcionar un 1,3-oxatolano-2-tiona.²³⁵⁻²³⁸ En particular, se encontró que las reacciones de apertura del anillo de 2,3-epoxi alcoholes por nucleófilos con heteroátomos eran muy importantes. La introducción de funciones de sulfuro a la posición C-2 o C-3 de los 2,3-epoxi alcoholes fue reportada por Sharpless, quien utilizó tiofenol, *t*-butil mercaptano o bencilmercaptano como nucleófilos de azufre, con buenas regioselectividades.²³⁹ El interés en los epóxidos de azúcar radica tanto en la reactividad intrínseca del anillo de oxirano como en la amplia variedad de métodos para su generación (incluidas las reacciones de cierre de anillos intramoleculares y las epoxidaciones de azúcares insaturados con derivados de peroxiácidos). Además, los factores conformacionales y estereoelectrónicos involucrados en la regio y estereoquímica de las reacciones de apertura de epóxidos generalmente aseguran altos niveles de selectividad.²⁴⁰ La apertura del anillo oxirano de manera regio y estereoespecífica con una amplia variedad de nucleófilos, ya sea intra o intermolecular, proporciona una entrada útil hacia otras funcionalidades valiosas (Esquema 68).²⁴¹



5.1.1. Estrategia sintética

En vista de lo anteriormente expuesto, empleamos como material de partida epoxi alcoholes derivados de hidratos de carbono con el objetivo de obtener tiocarbonatos cíclicos a través del correspondiente derivado xantato, que permitiría la formación de enlaces C-S estereoespecíficos en la estructura piranosa (Esquema 69). La estrategia hacia los ditiocarbonatos cíclicos se basó en la posibilidad de promover la apertura del anillo de epóxido mediante la asistencia intramolecular de un anión xantato derivado de un 2,3-epoxi alcohol.



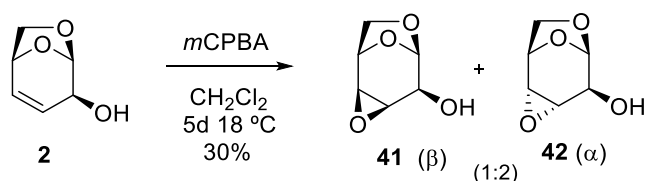
5.1. SÍNTESIS DE TIOAZÚCARES DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA

5.1.1. Síntesis de epóxidos derivados del alcohol alílico 2

Los derivados de epóxidos de levoglucosenona (**1**) se han empleado con éxito como materiales de partida para la síntesis de diferentes hidratos de carbono.²⁴²⁻²⁴⁶ Además, el puente anhidro presente en **1** evita la necesidad de grupos protectores en

el carbono anomérico y en el carbono C-6, y fija la conformación del sistema cíclico, lo que a su vez hace que la cara β se encuentre estéricamente impedida.

De acuerdo a trabajos previos realizados por nuestro grupo, se trató al alcohol alílico **2** derivado de **1** bajo condiciones de epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*CPBA) obteniéndose la mezcla de epóxidos α/β .²⁴⁷ La restricción estérica impuesta por el puente 1,6-anhidro en **2** dio como resultado la formación preferencial del epóxido **42**, aunque este factor estructural no supera completamente la capacidad de dirección del grupo hidroxilo, obteniendo también cantidades significativas de **41** (Esquema 70).



Esquema 70

La reacción presentó muy bajo rendimiento y largos tiempos de reacción. Fue necesario agregar el doble de equivalentes de reactivo para que la reacción avance hacia productos y a pesar de eso, no se logró que se consumiera totalmente el material de partida. A su vez, al analizar los espectros de RMN ^1H de ambos epóxidos, se observan restos de ácido *meta*-clorobenzoico (*m*CBA), aún después de su purificación por cromatografía en columna debido a la alta polaridad de estos compuestos. En la Figura 67 se muestra como ejemplo los espectros obtenidos para el compuesto **42**.

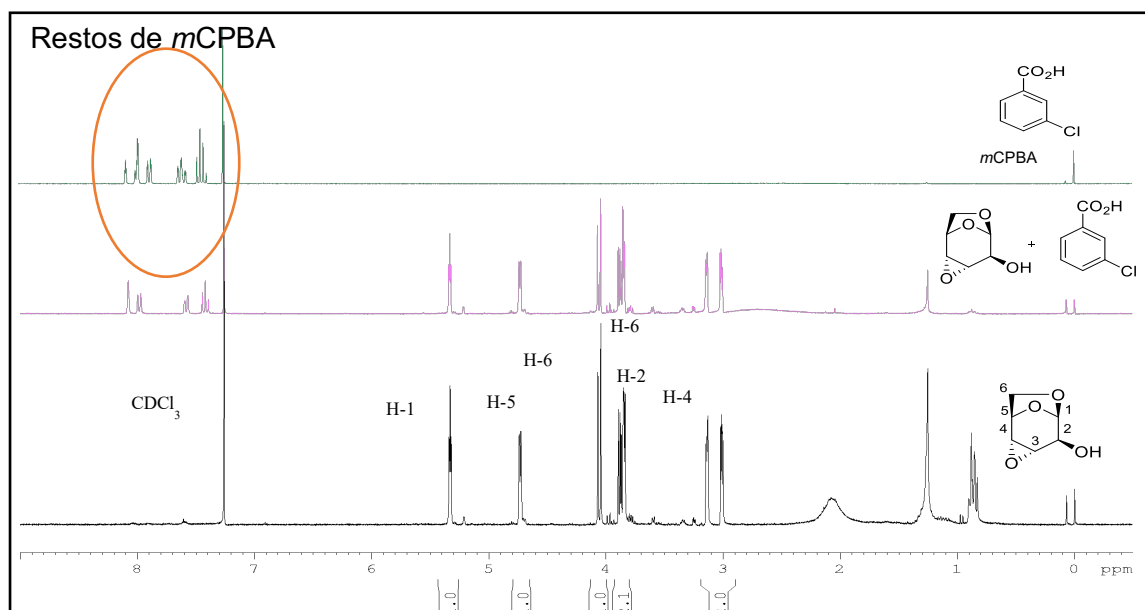


Figura 67

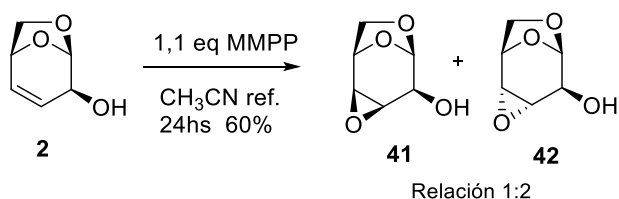
Para optimizar los tiempos y rendimientos de esta reacción de epoxidación se procedió a purificar el reactivo, recrystalizando el *m*CPBA en CH₂Cl₂.²⁰⁴ Bajo las mismas condiciones de epoxidación pero empleando *m*CPBA recrystalizado se logró mejorar el rendimiento de la reacción, sin embargo, los epóxidos purificados por cromatografía en columna seguían presentando restos de *m*CBA. Al intentar utilizar los epóxidos **41** y **42** para formación de los respectivos xantatos en C-2, se recuperó solamente material de partida sin reaccionar. Posiblemente los restos de ácidos podrían interferir negativamente en el curso de la reacción, por neutralización de la base empleada en la reacción (NaH).

Se ensayaron varios tratamientos con el objetivo de eliminar las trazas de ácido presentes en el crudo de reacción (Tabla 5). Sólo al tratar el crudo de reacción con diazometano²⁴⁸ y posterior purificación de los epóxidos por cromatografía en columna, se observó la eliminación completa de las trazas de ácido (Entrada 4, Tabla 5). El diazometano reaccionaría con los restos de ácido dando lugar a la formación del correspondiente grupo éster, generando un compuesto poco polar que se separa fácilmente por cromatografía en columna de los epóxidos de interés.

Entrada	Tratamiento	Resultado
1	Agregado de NaHCO ₃ sólido y posterior filtración de la reacción.	Se observan restos de ácido tanto en el crudo como en los compuesto purificados
2	Extracción rápida con solución de NaHCO ₃ al 5 %	Se observan restos de ácido tanto en el crudo como en los compuesto purificados
3	Tratamiento con solución de Na ₂ S ₂ O ₃ al 10 %	Se observan restos de ácido tanto en el crudo como en los compuesto purificados
4	Tratamiento con Diazometano	Se observó por RMN ¹ H ausencia de restos de ácido en ambos epóxidos.

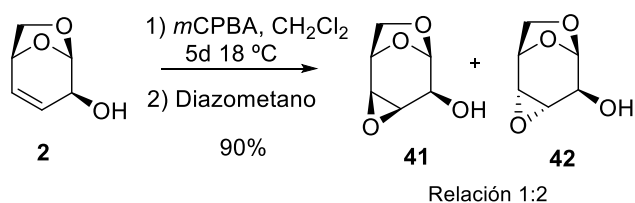
Tabla 5

Como alternativa de agente epoxidante, se encuentra documentado en la literatura científica el uso del reactivo monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (MMPP) para la formación de los epóxidos.²⁴⁹ De esta manera, se hizo reaccionar **2** con MMPP en acetonitrilo a reflujo durante 24 horas, obteniéndose los epóxidos **41** y **42** (Esquema 71).



Esquema 71

En este caso, luego del paso de purificación se obtuvieron ambos epóxidos sin trazas subproductos ácidos derivados del MMPP con un 60% de rendimiento total y manteniéndose la relación estereoisomérica de productos **41:42**. Sin embargo, las epoxidaciones realizadas con *m*CPBA recristalizado como reactivo y subsecuente tratamiento con diazometano del crudo de reacción, arrojó mejores rendimientos a pesar de los mayores tiempos de reacción, y, en consecuencia, se eligió este protocolo experimental para llevar adelante la estrategia de síntesis de obtención de los epóxidos buscados (Esquema 72).



Esquema 72

En el espectro de RMN ^1H de **41** (Figura 68) se aprecia la aparición de las señales correspondientes a los protones H-3 y H-4 hacia campos más altos (3,33 ppm y 3,78 ppm) respecto de aquellas en alcohol alílico **2** debido a la formación del epóxido y desaparición de las señales de los protones vinílicos en esas posiciones de la estructura carbonada.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 69) se puede observar la aparición de las señales C-O del oxirano generado en C-3 y C-4 a valores de desplazamiento químico de 50,2 ppm y 57,3 ppm y la desaparición de las señales de carbonos vinílicos (129,0 ppm y 130,6 ppm).

Los datos espectroscópicos de **41**, así como los de **42** que se detallan a continuación, coinciden con los publicados en la literatura científica.¹⁸

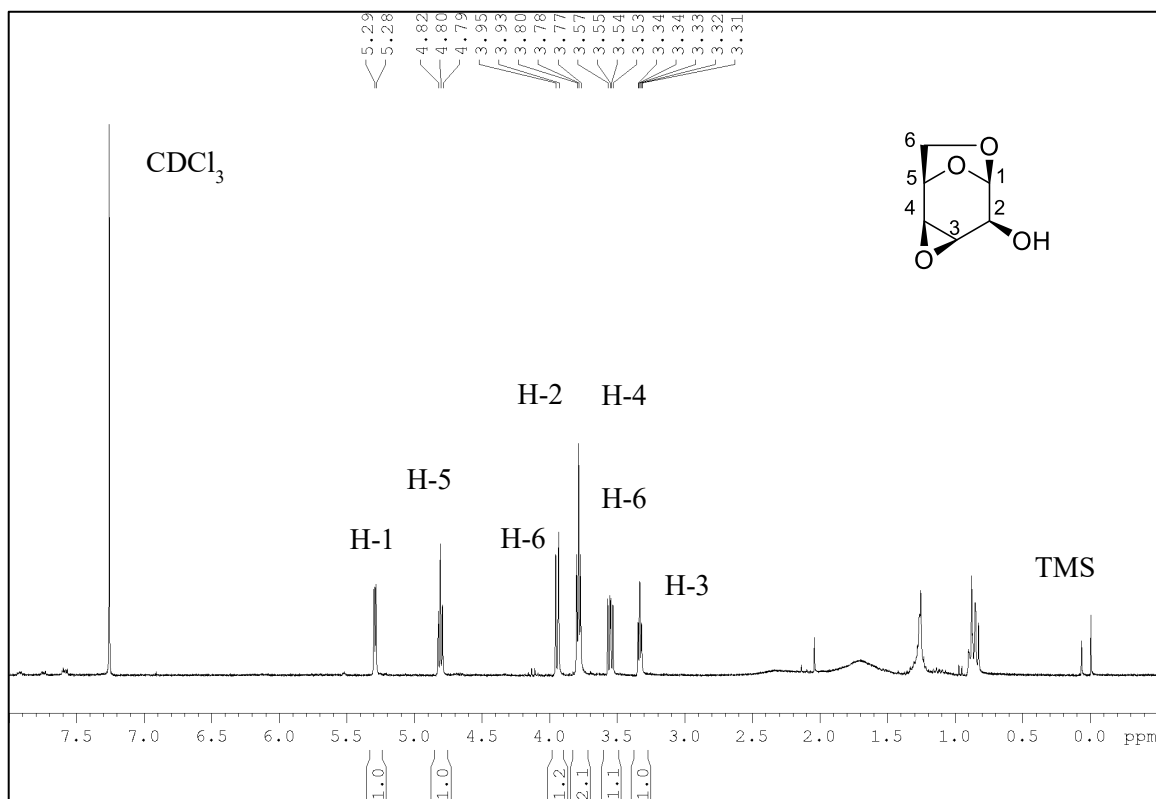


Figura 68

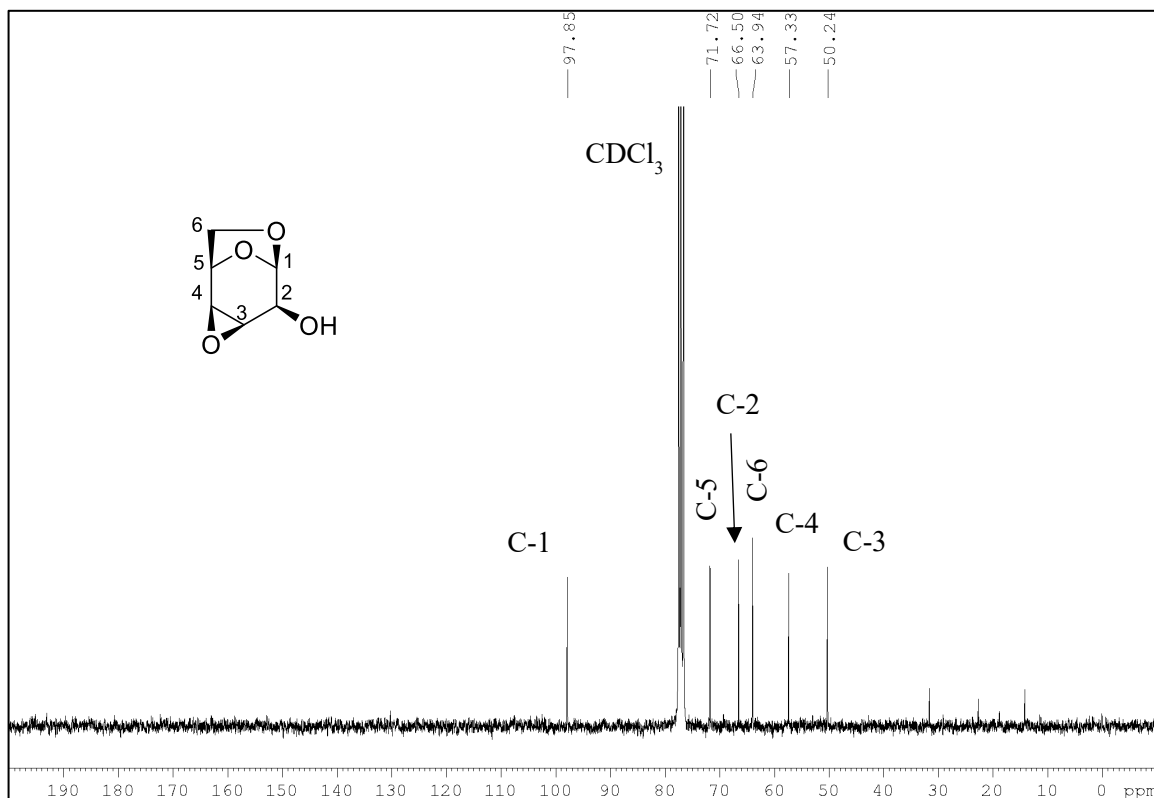


Figura 69

Para el caso del compuesto **42**, se observa el mismo patrón que para el compuesto **41**, la aparición de las señales de H-3 y H-4 a 3,01 y 3,12 ppm

respectivamente (Figura 70) con desaparición de las señales vinílicas. En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales de C-O del epóxido en C-3 y C-4 a 50,0 y 51,0 ppm respectivamente y la desaparición de los carbonos vinílicos (Figura 71).

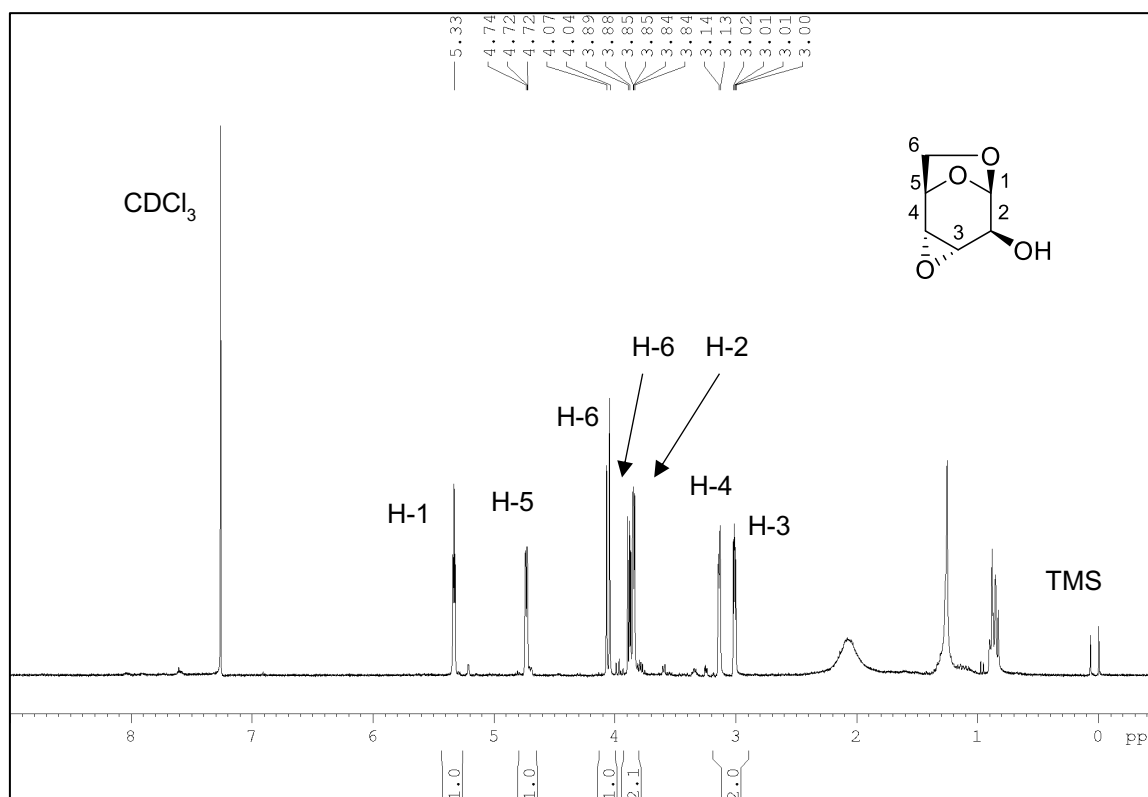


Figura 70

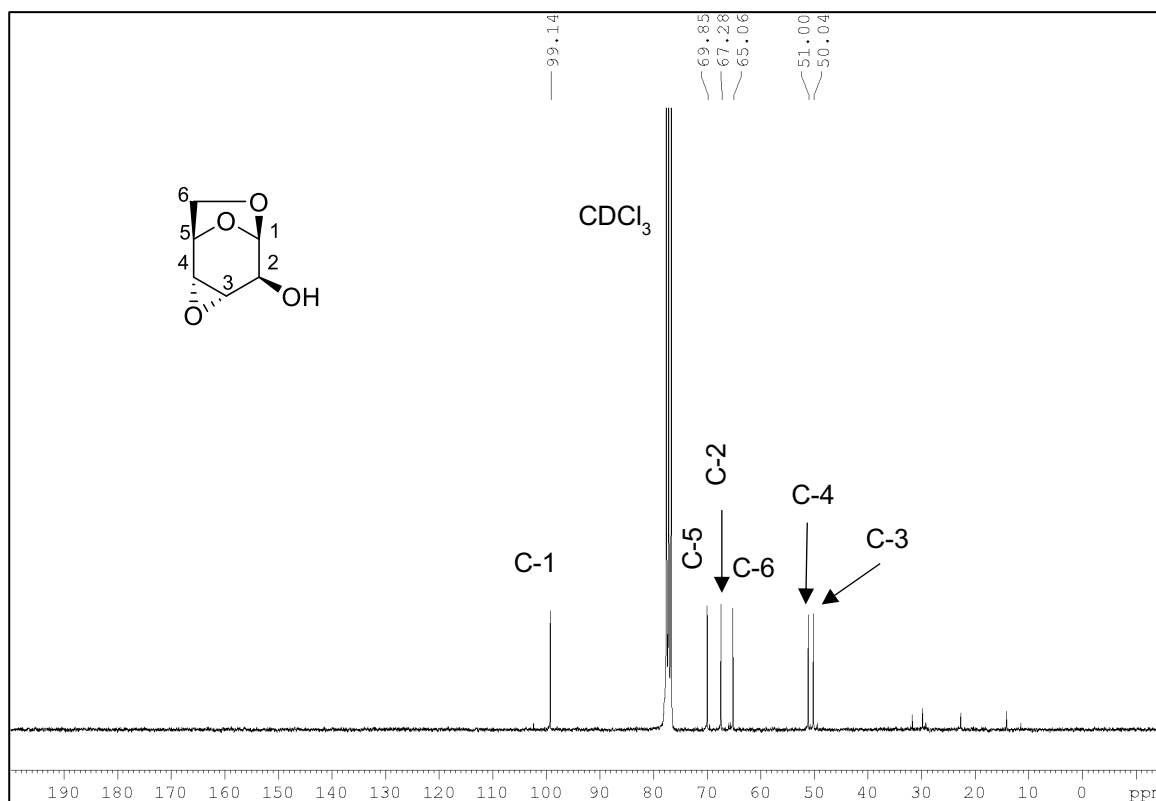
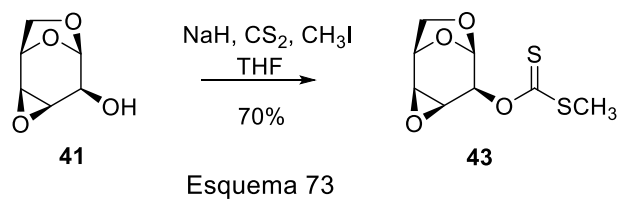


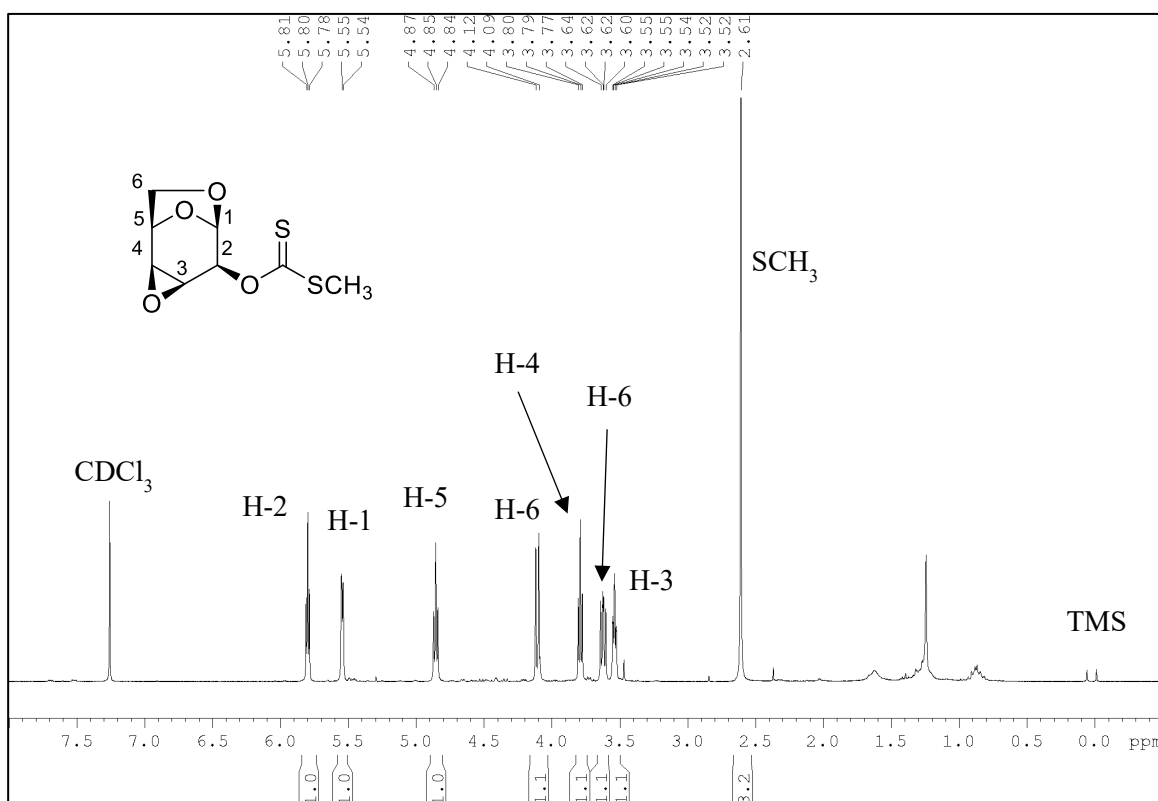
Figura 71

5.1.2. Síntesis del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona **44**. Análisis de la importancia de la configuración del material de partida.

A continuación, se procedió a la transformación de los epoxi-alcoholes en los correspondientes xantatos. Los derivados **41** y **42** se sometieron a condiciones de reacción usadas anteriormente (NaH, CS₂, CH₃I) para la generación de xantatos. Se observó que solamente en el caso del compuesto **41** se obtuvo el xantato deseado en C-2 (Esquema 73).



El espectro de RMN ¹H de **43** (Figura 72) evidenció la aparición de la señal correspondiente al grupo metilo del grupo xantato con un desplazamiento de 2,61 ppm. También se observa un notable desapantallamiento del protón H-2, desplazándose hacia campos más bajos (5,79 ppm) respecto al material de partida. El resto de las señales no se ven notoriamente afectadas.



En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 73), también se observa la aparición de las señales correspondientes al grupo xantato: la señal del grupo metilo a 19,5 ppm y la del grupo tiocarbonilo a 216,3 ppm. El mismo efecto de corrimiento hacia campos más bajos se observa para el C-2 (76,7 ppm), respecto a su valor de desplazamiento químico en el epóxido **41**. El análisis del espectro de IR no evidencia señal para el grupo hidroxilo presente en el material de partida y por el contrario se observa una banda para el doble enlace C-S (1203 cm^{-1}).

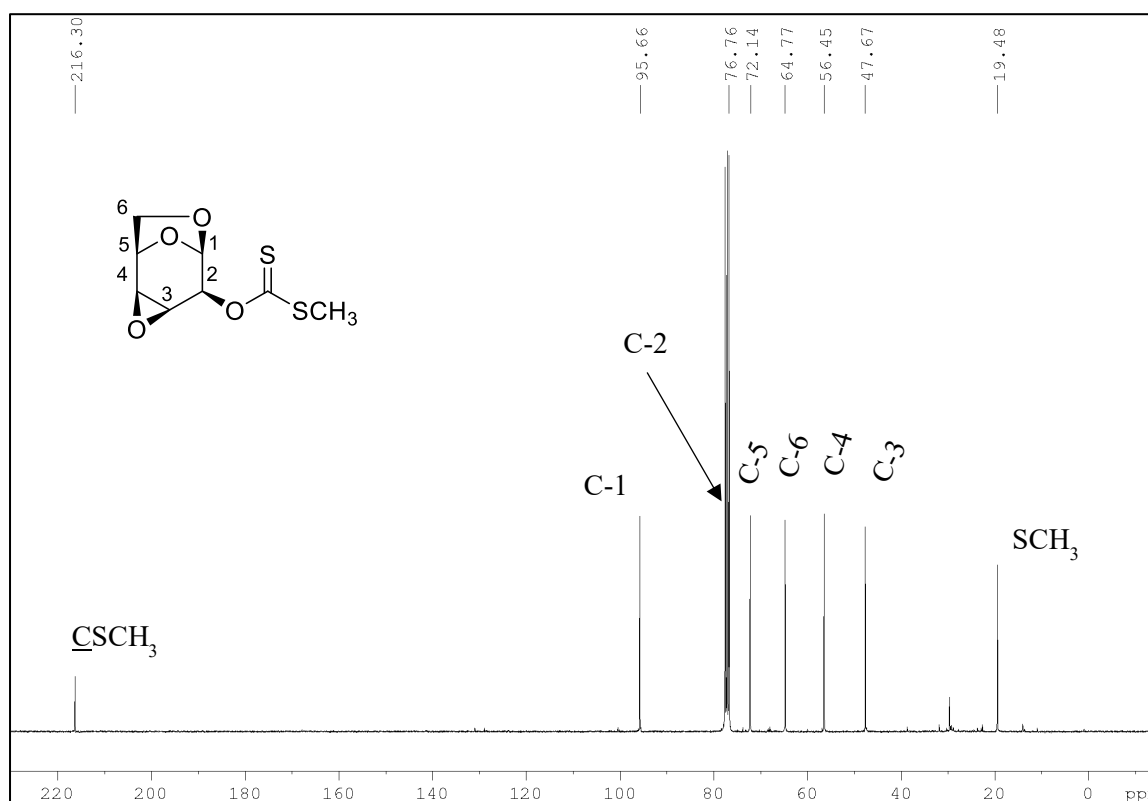
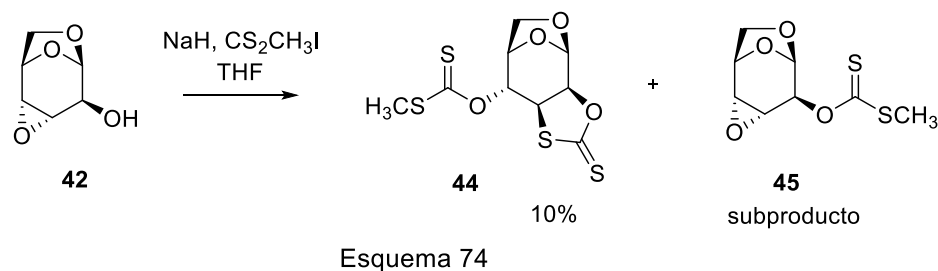


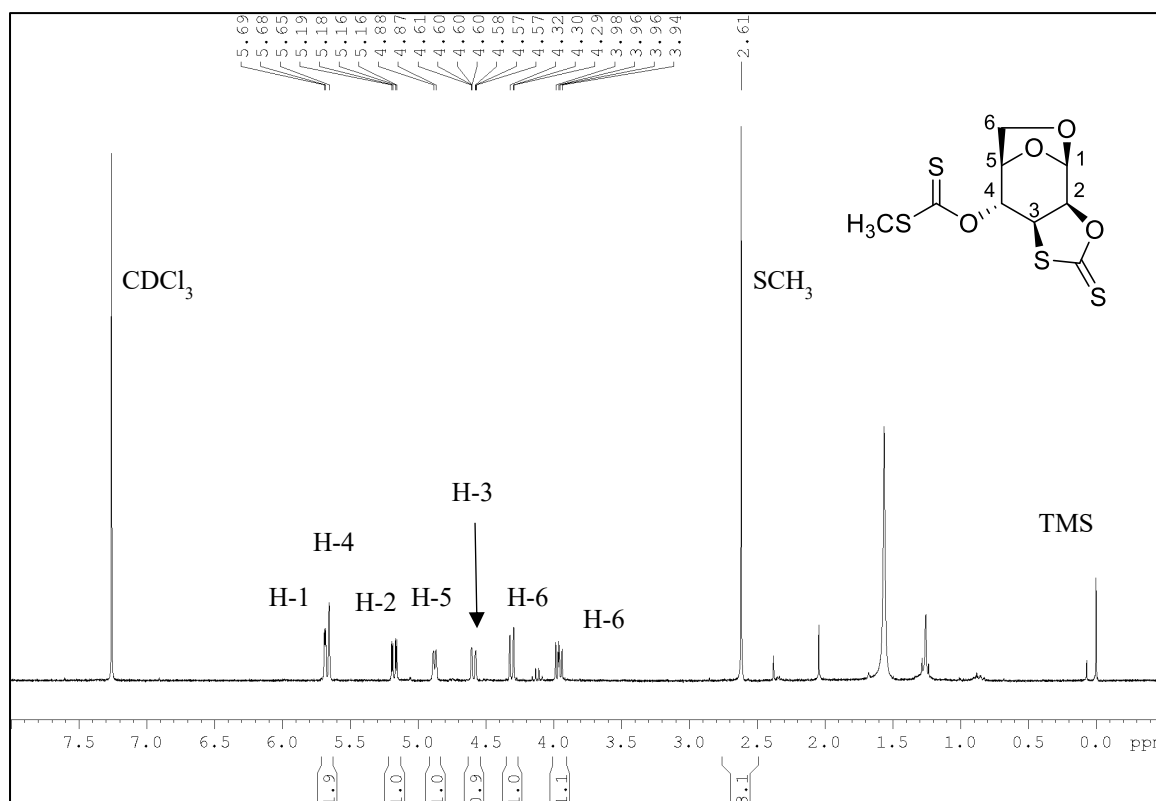
Figura 73

Una ruta de reacción diferente tuvo lugar a partir del *trans* 2,3 epoxi-alcohol **42**. En este caso el tratamiento de **42** en idénticas condiciones a las usadas con **41**, condujo a la formación de un anillo 1,3-oxatolano-2-tiona con migración del grupo xantato acíclico al C-4. Las primeras pruebas de la reacción generaron dos productos, el compuesto **44** y también se aisló como producto secundario el derivado buscado **45** con muy bajo rendimiento. La reacción en estas condiciones mostró baja reproducibilidad y bajo rendimiento global (Esquema 74).



En el espectro de RMN ^1H de **44** (Figura 74) se aprecia un pico de singlete a 2,61 ppm característico de un grupo metilo de xantato. Por otro lado, se observa un desplazamiento de las señales para el protón H-2 y H-3 a campos más bajos (5,17 ppm y 4,58 ppm) a causa de la formación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona en dichas posiciones. A su vez, la señal del protón H-4 también sufre un efecto de desapantallamiento (5,65 ppm) debido a la formación del grupo xantato en C-4.

Por RMN ^{13}C se observó la aparición de dos señales tiocarbonílicas en el espectro a 215,1 ppm y 209,0 ppm asignadas a los grupos tiocarbonilo cíclico y acíclico presentes (Figura 75), mientras que el espectro de IR no mostró bandas de absorción para los grupos carbonilo en la región de 1700 cm^{-1} ni de grupo hidroxilo.



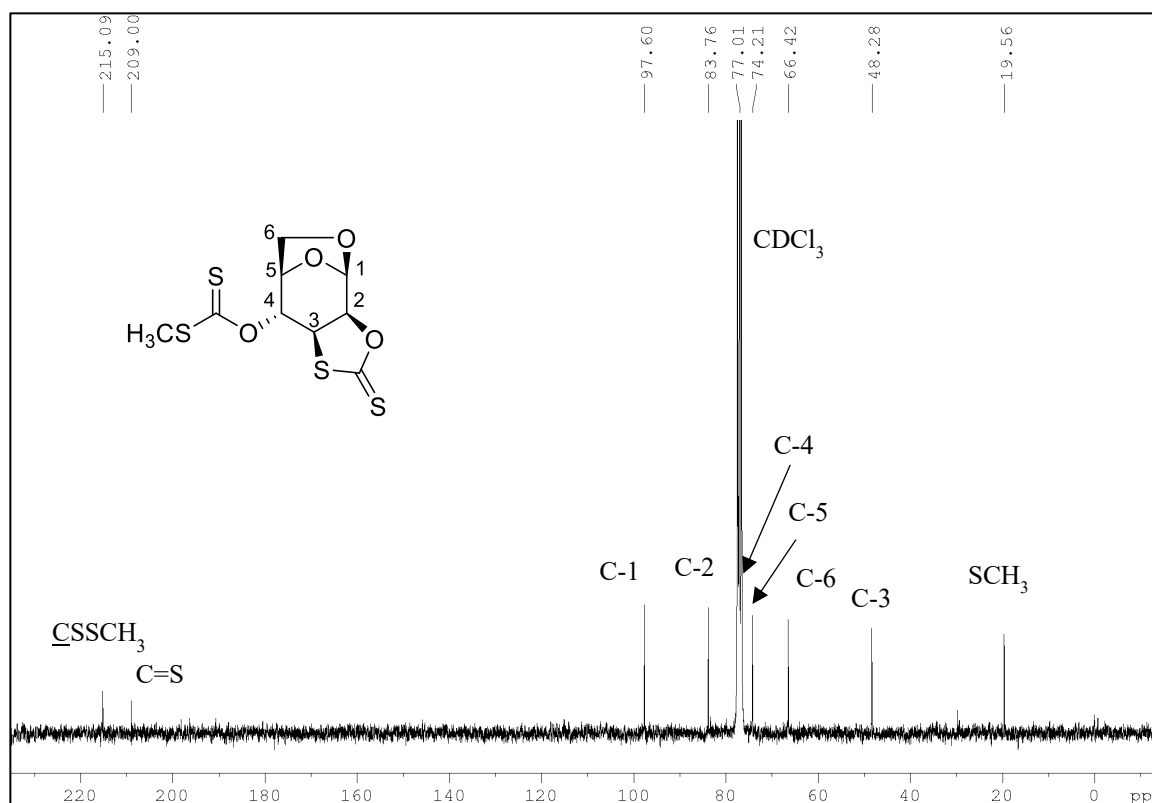
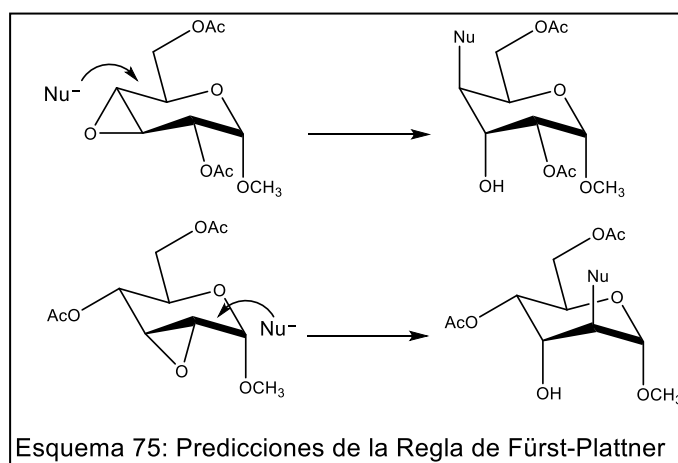
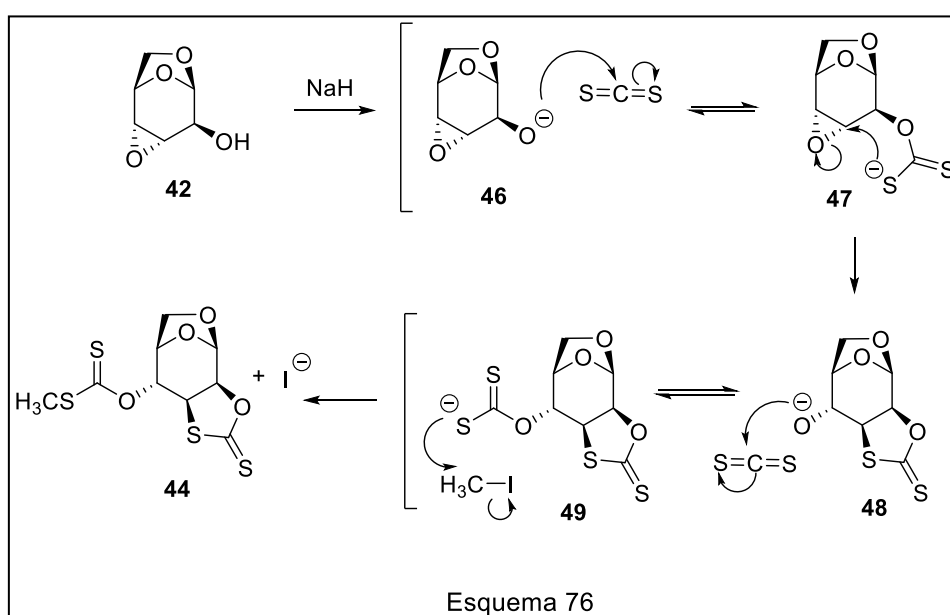


Figura 75

El diferente resultado observado al cambiar la orientación relativa entre el anillo oxirano y el grupo hidroxilo de C-2 en los precursores **41** y **42** podría racionalizarse de acuerdo con la regla de Fürst-Plattner.²⁵⁰ Esta regla establece la preferencia de apertura de un anillo oxirano por ataque nucleofílico a través de un proceso S_N2 *trans* diaxial. Es decir, que el nucleófilo se aproximará preferentemente desde la dirección que dará lugar a que el nuevo sustituyente ocupe una relación *trans* diaxial con el grupo hidroxilo liberado, permitiendo predecir fácilmente qué átomo de carbono del epóxido sufrirá un ataque nucleofílico en una conformación de anillo dada (Esquema 75).²⁵¹

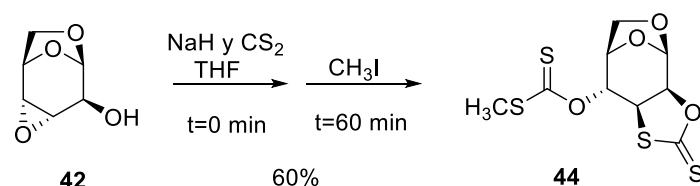


En consecuencia, la formación de **44** podría explicarse a través de un mecanismo dominó representado en el Esquema 76, en el cual alcóxido **46** (formado por la desprotonación de **42** con NaH) puede reaccionar con CS₂ presente en exceso para producir el xantato de sodio **47**. Este intermediario nucleofílico puede dar lugar a una reacción de ataque nucleofílico tipo S_N2 intramolecular sobre el carbono adyacente del anillo oxirano generando la apertura del mismo. Este proceso es posible porque los dos grupos están adyacentes y en una relación *trans*, de manera que los aniones que entran y salen pueden adoptar la trayectoria antiperiplanar adecuada.²⁴⁰ En una etapa siguiente posterior, el alcóxido **48** reacciona con CS₂ y produce el anión **49** que finalmente es atrapado con yoduro de metilo como electrófilo para formar **44**.



A diferencia de **42**, el derivado **41** presenta los grupos hidroxilo y epóxido en una relación *cis*, que impediría un ataque tipo S_N2 intramolecular cuando es sometido a condiciones de formación de xantato, por lo tanto, sólo se obtiene el producto **43** con un grupo xantato en el carbono donde se encuentra el grupo hidroxilo, (C-2) sin ningún proceso de migración.

Sin embargo, debido a que en esta reacción también se observó la formación minoritaria del producto **45** (Esquema 74), el rendimiento de **44** podría estar afectado por una competencia entre una S_N2 intramolecular *versus* una S_N2 intermolecular de **47** sobre el CH₃I. En base a este análisis y con el objetivo de optimizar las condiciones de reacción para la obtención de **44**, se llevó a cabo una adición secuencial de los reactivos: primero se agregaron NaH y CS₂ y una hora después, el electrófilo CH₃I, observándose la formación exclusiva del producto **44** (Esquema 77).



Esquema 77

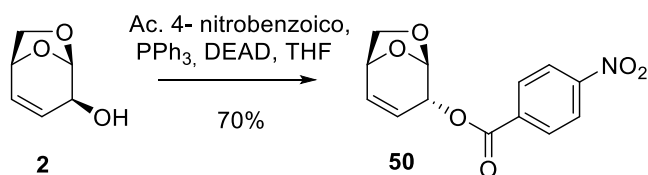
Estos resultados evidenciaron que la obtención de **44** y **45** o de uno de ellos exclusivamente (**44**) depende del orden y tiempos relativos en el agregado de los reactivos. Si el CH_3I se agrega de manera inmediata posterior a la adición del CS_2 , la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular compite con la $\text{S}_{\text{N}}2$ intermolecular formándose cantidad minoritaria del epoxi-xantato **45**. Sin embargo, cuando se permitió reaccionar al alcohol en presencia de NaH y CS_2 y posteriormente se adicionó el CH_3I , solamente se formó el producto de la reacción dominó. El epóxido **41** generó el mismo producto **43** independientemente del orden y tiempos de adición de los reactivos, dado que en este caso no existen procesos competitivos.

Estos resultados nos permitieron inferir que la formación del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona depende exclusivamente de la configuración *anti* entre el grupo hidroxilo de C-2 y el grupo epóxido adyacente en los C-3 y C-4 en el material de partida.

5.1.3. Exploración del alcance del mecanismo en dominó

5.1.3.1. Síntesis del alcohol 51

En base a la evidencia experimental y la propuesta mecanística detallada en los párrafos anteriores, la configuración del grupo hidroxilo de C-2 y su orientación relativa con el epóxido, determinan la quimio y la estereoespecificidad de la reacción. Por lo tanto, para evaluar el alcance del mecanismo planteado hacia la síntesis ditiocarbonatos cíclicos, planteamos una secuencia sintética análoga a la efectuada con el sustrato **2** partiendo del alcohol alílico epimérico a este sustrato. Para preparar el alcohol alílico de configuración α derivado de levoglucosenona (**1**), **2** fue utilizado como material de partida en una reacción de Mitsunobu,²⁵² obteniéndose el derivado de *p*-nitrobenzoato **50** de configuración opuesta en C-2 (Esquema 78).



Los datos espectroscópicos del compuesto **50** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.²⁵³ En el caso del espectro de RMN ^1H (Figura 76), se evidencia la aparición de señales correspondientes al anillo aromático del ácido *p*-nitrobenzoico entre 8,25 ppm y 8,29 ppm.

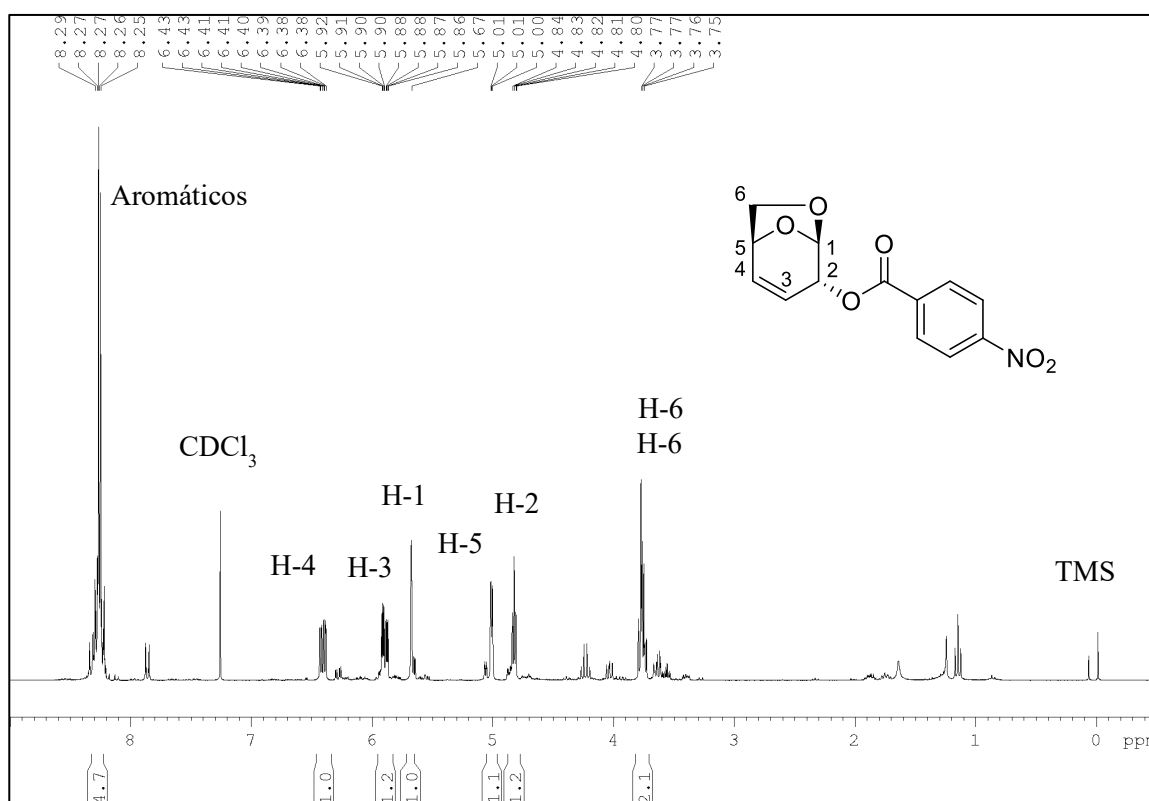
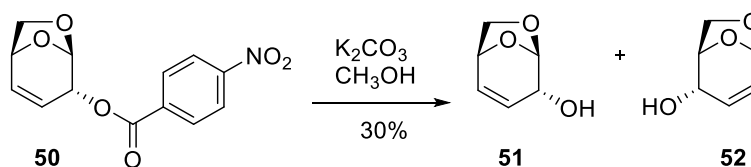


Figura 76

A continuación, **50** se trató en condiciones de hidrólisis alcalina dando lugar a la formación del alcohol alílico **51**. Si bien se obtuvo el compuesto de interés **51**, el rendimiento de la reacción de hidrólisis fue muy bajo y formándose un subproducto el cual caracterizado mediante espectros de RMN, se determinó que se trataba del alcohol transpuesto **52** (Esquema 79).



Esquema 79

El compuesto **51** se encuentra reportado en la literatura científica por el grupo de Grindley y colaboradores,²⁵⁴ los datos espectroscópicos son coincidentes con los allí documentados. En el espectro de RMN ^1H (Figura 77), se observa la desaparición de las señales del anillo aromático y aparición de una señal correspondiente al grupo hidroxilo (2,22 ppm). A su vez, se observa un efecto de apantallamiento del protón H-2, el cual aparece a 3,62 ppm, 1 ppm desplazado hacia campos más altos en comparación en comparación con el material de partida.

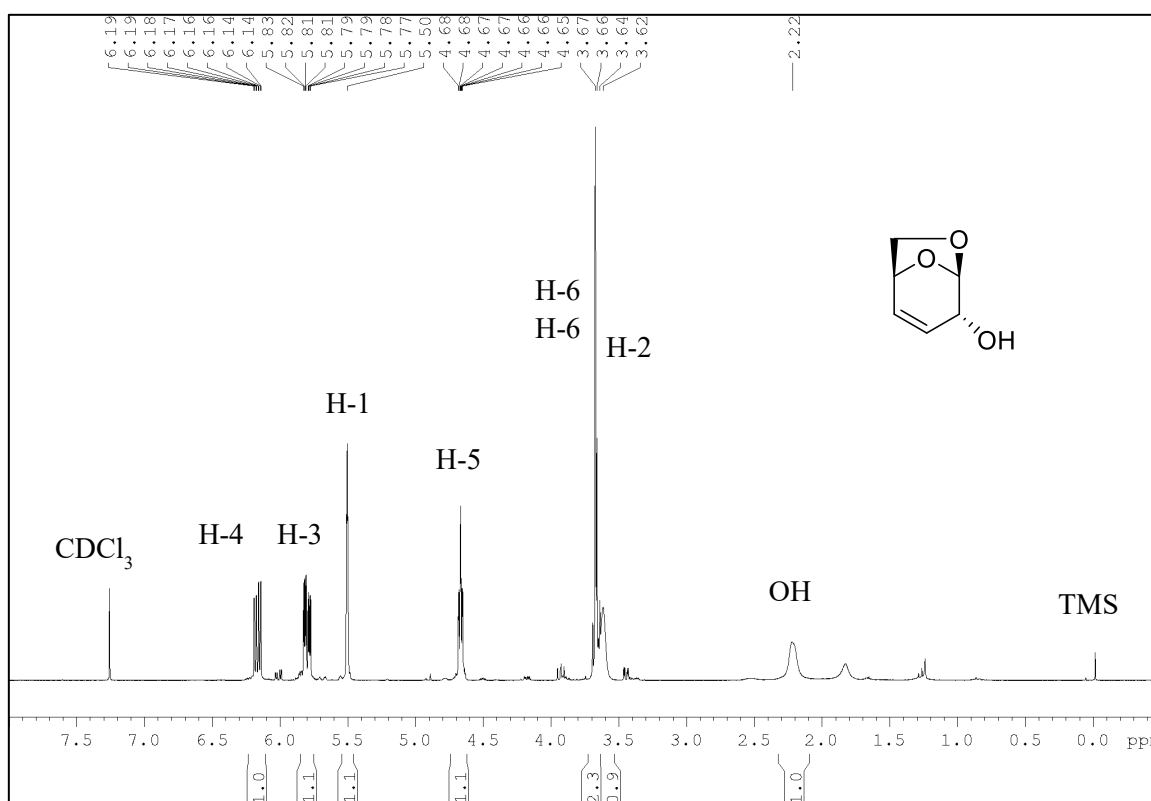
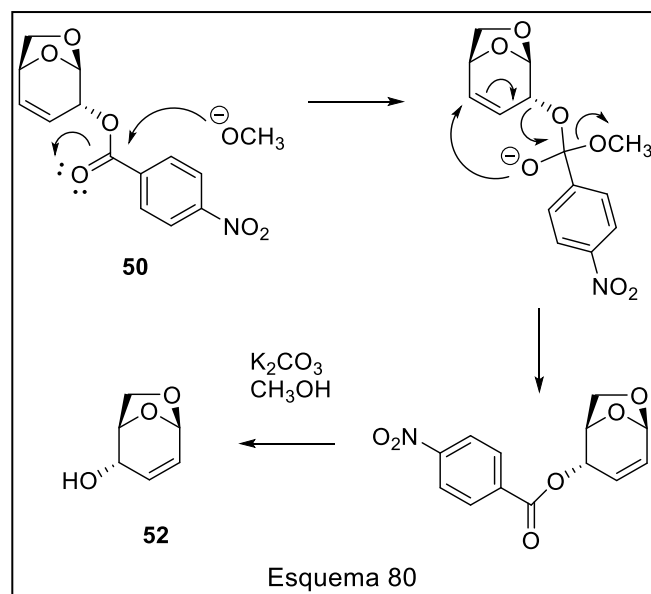


Figura 77

En cuanto a la formación del alcohol transpuesto **52**, encontramos en la literatura que este tipo de ésteres alílicos isoméricos en condiciones de solvólisis formarían un estado de transición (par iónico), que por su inestabilidad retornaría para formar el éster de partida, o bien el éster transpuesto derivado.²⁵⁵ El mecanismo para este proceso es una adaptación del originalmente propuesto por Young, Winstein y Goering²⁵⁶ para la

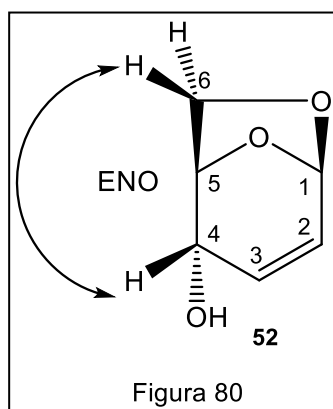
acetólisis del cloruro de α,α - dimetilalilo. Sin embargo, en las condiciones básicas utilizadas para la hidrólisis de **50**, el mecanismo propuesto comenzaría con el ataque del anión metóxido al grupo carbonilo del éster, para formar un intermediario tetrahédrico. Luego, el anión generado atacaría al carbono β del doble enlace produciendo una migración del mismo y apertura del intermediario cíclico; con la concomitante formación del éster transpuesto. En las condiciones básicas éste último es hidrolizado dando lugar al alcohol **52** (Esquema 80).



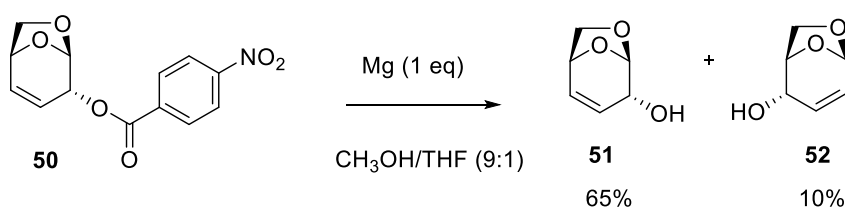
A continuación, realizamos el análisis espectroscópico del subproducto **52**. Su purificación por cromatografía en columna resultó dificultosa dada la elevada polaridad del producto y se observan algunas impurezas relacionadas con restos de ácido *p*-nitrobenzoico en el espectro de RMN ^1H (Figura 78). A pesar de eso, no hay señales que integren para grupo *p*-nitrobenzoato. A su vez, se evidencia el desapantallamiento (6,02 ppm) y cambio de multiplicidad del protón H-2 que en este caso muestra el patrón esperado para un protón vinílico. Por otro lado, se observa un corrimiento del protón H-4 a campos más altos (3,67 ppm) debido al nuevo grupo hidroxilo en dicha posición. Hay una clara inversión entre desplazamientos y multiplicidades de ambos protones.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 79) se observa también un corrimiento del carbono C-4 hacia campos más altos (67,2 ppm), y por el contrario un desplazamiento hacia campos más bajos para el protón H-2.

La configuración del centro estereogénico de C-4 se determinó mediante experimentos ENO. Se observó un marcado efecto entre los protones H-4 y uno de los protones H-6, confirmando la configuración α del hidroxilo en dicha posición (Figura 80).



En base a los resultados obtenidos, decidimos evaluar distintas condiciones de hidrólisis con el objetivo de lograr una conversión más eficiente de **50** a **51**, disminuyendo la formación del compuesto **52**. Como puede observarse en la Tabla 5, exceptuando aquellos tratamientos en los que no se observó formación de producto, en el resto de los casos se obtuvieron ambos compuestos, en diferentes proporciones relativas. Sin embargo, de todas las condiciones evaluadas, la utilización de magnesio (Mg) en CH₃OH (Entrada 12, Tabla 5) nos permitió alcanzar el mejor rendimiento global y la menor proporción del subproducto **52** en relación al compuesto de interés **51** (Esquema 81).



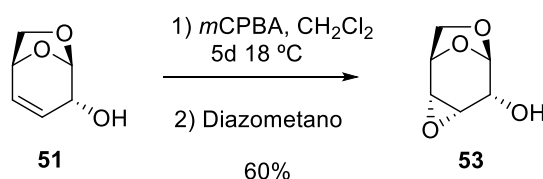
En condiciones anhidras, el Mg reacciona lentamente con el CH₃OH para dar metóxido de magnesio e H₂ (g). Grupos *p*-nitrobenzoatos, acetatos y benzoatos son hidrolizados para dar sus alcoholes correspondientes con excelentes rendimientos utilizando estas condiciones de reacción, que además resultan ser económicas y fáciles de usar.²⁵⁷

Entrada	Tratamiento	Resultado
1	K ₂ CO ₃ (3 eq), CH ₃ OH, 2h	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones iniciales utilizadas. • Se formó 51 con 25% rendimiento. • Se formó 52 con 5% rendimiento.
2	K ₂ CO ₃ (1 eq), CH ₃ OH, 1h	<ul style="list-style-type: none"> • Se agrega un solo equivalente para tratar de controlar la reacción. • Se formó 51 con 25% rendimiento. • Se formó 52 con 2% rendimiento.
3	Li ₂ CO ₃ (1,5 eq), CH ₃ OH, 2h	<ul style="list-style-type: none"> • Se formaron 51 y 52 en una relación 1:1 • Rendimiento total 30%
4	Cs ₂ CO ₃ (1 eq), CH ₃ OH, 1h	<ul style="list-style-type: none"> • Se formaron 51 y 52 en una relación 1:1 • Rendimiento total 20%
5	Ce(CO ₃) ₂ (1 eq), CH ₃ OH, ON	• Se recuperó el material de partida.
6	Ag ₂ CO ₃ (1 eq), CH ₃ OH, 2h	• Se recuperó el material de partida.
7	Na ₂ CO ₃ (1 eq), CH ₃ OH, 2h	<ul style="list-style-type: none"> • Se formó 51 con 50% rendimiento. • Se formó 52 con 7% rendimiento.
8	NaOH (1 eq), CH ₃ OH, 2h	<ul style="list-style-type: none"> • Se formó 51 con 26% rendimiento. • Se formó 52 con 10% rendimiento.
9	MgCO ₃ (1 eq), CH ₃ OH, ON	• Se recuperó el material de partida.
10	BaCO ₃ (2 eq), CH ₃ OH, ON	• Se recuperó el material de partida.
11	NaN ₃ (3 eq), CH ₃ OH, ON ²⁵⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se formó 51 con 35% rendimiento. • Se formó 52 con 13% rendimiento.
12	Mg (1 eq), CH ₃ OH /THF (9:1), ON ²¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Se formó 51 con 65% rendimiento. • Se formó 52 con 10% rendimiento.

Tabla 5

5.1.3.2. Síntesis de epóxidos derivados del alcohol alílico **51**.

El compuesto **51** fue tratado en las condiciones optimizadas con *m*CPBA para la formación de epóxidos (Esquema 82). Observamos que el efecto directivo del grupo hidroxilo además del impedimento estérico del puente 1,6-anhidro promovió la formación del epóxido α **53** como único producto. El compuesto **53** presenta una relación *cis* entre los grupos funcionales.



Esquema 82

En el espectro de RMN ¹H (Figura 81) se observa el apantallamiento de las señales para los protones H-3 (3,34 ppm) y H-4 (3,24 ppm), protones vinílicos en el compuesto **53**, hacia campos más altos, debido a la formación del anillo oxirano en esa posición. En el espectro de RMN ¹³C (Figura 82), se observa el mismo patrón de desplazamiento químico, con un corrimiento hacia campos más altos de los carbonos C-3 y C-4, en concordancia con la desaparición del doble enlace y formación del anillo oxirano.

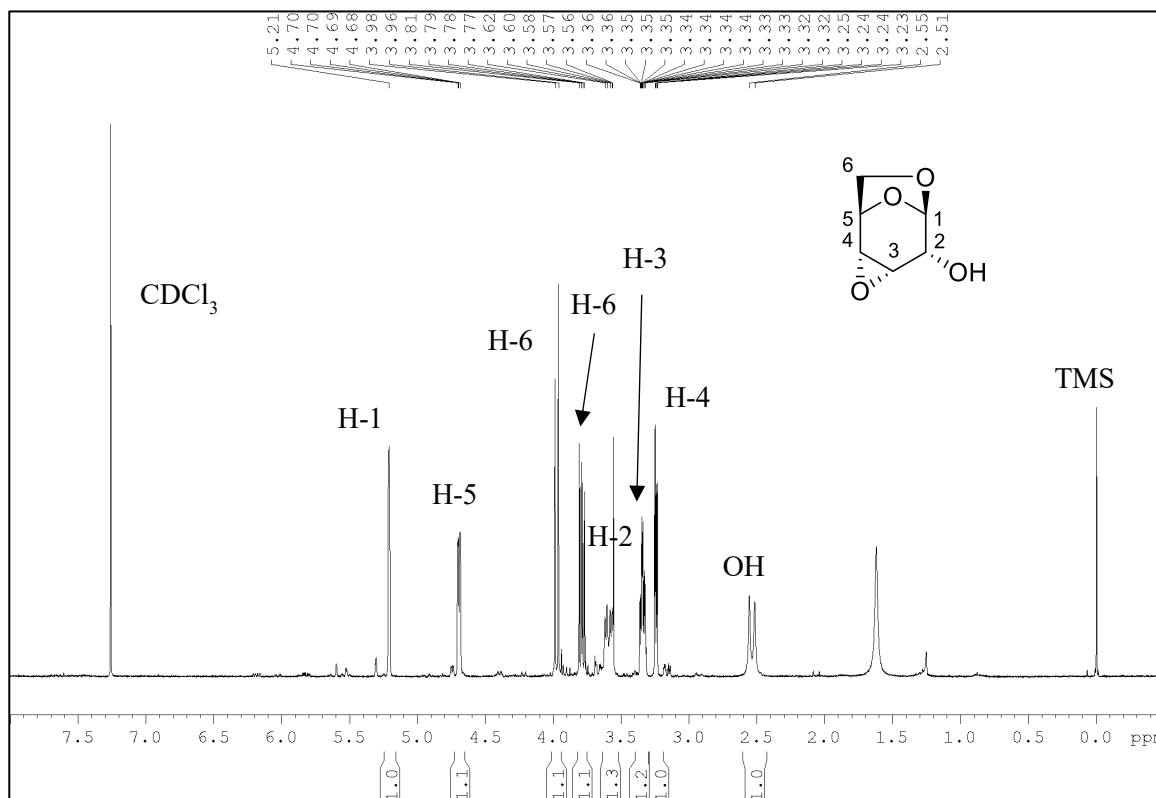


Figura 81

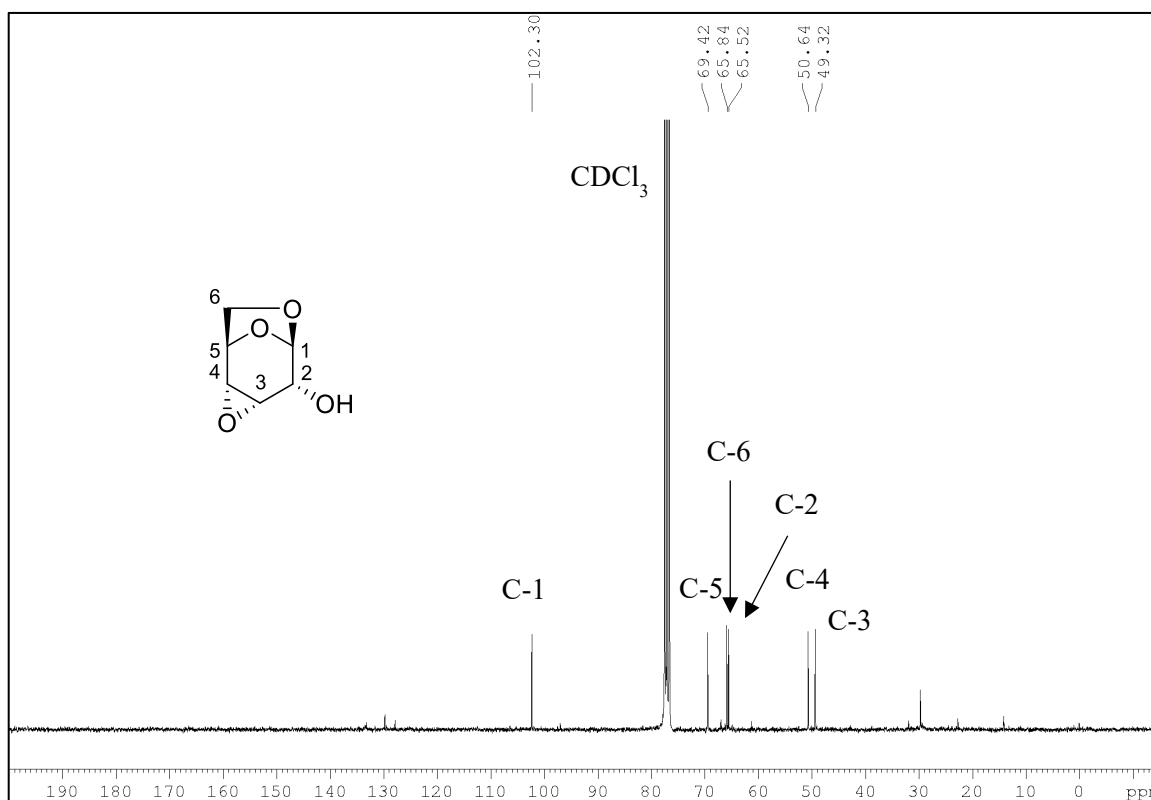
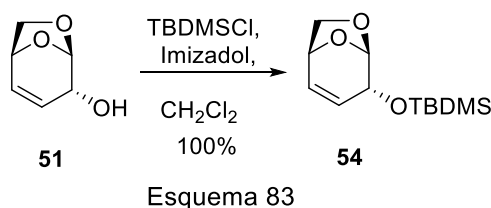


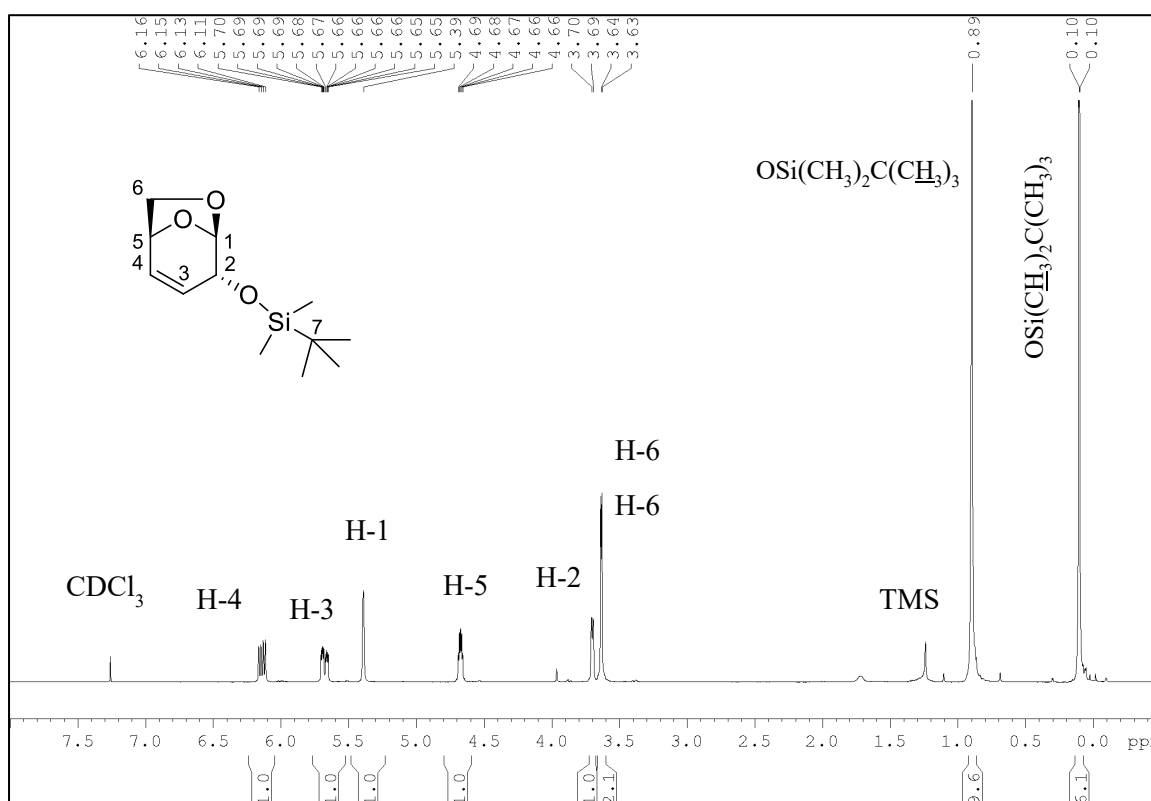
Figura 82

A continuación, con el objetivo de obtener el epóxido de configuración β derivado de **51**, decidimos evaluar otras alternativas sintéticas. Para ello, se protegió el grupo

hidroxilo de C-2 de dicho alcohol con un grupo voluminoso, de esta manera buscamos aumentar el impedimento estérico en la cara α , promoviendo la formación del epóxido por la cara β del material de partida. En primer lugar, **51** fue tratado con TBDMSCl e imidazol en CH_2Cl_2 . El grupo TBDMS resulta ser un grupo voluminoso y generaría el tipo de impedimento estérico buscado.¹⁵⁰ Así, se obtuvo el compuesto sililado **54** (Esquema 83).



El espectro de RMN de ^1H de **54** (Figura 83), evidencia la aparición de las señales correspondientes al grupo TBDMS (0,10 ppm y 0,89 ppm) y desaparición de la señal del OH, mientras que no se observan cambios significativos en el resto de las señales respecto el material de partida.



Del mismo modo, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 84) se observa la aparición de las señales relacionadas a los carbonos metílicos unidos al átomo de sililo

(-4,7 ppm y -5,6 ppm), los que forman parte del grupo *t*-butilo (25,9 ppm) y el carbono cuaternario con un desplazamiento de 18,3 ppm.

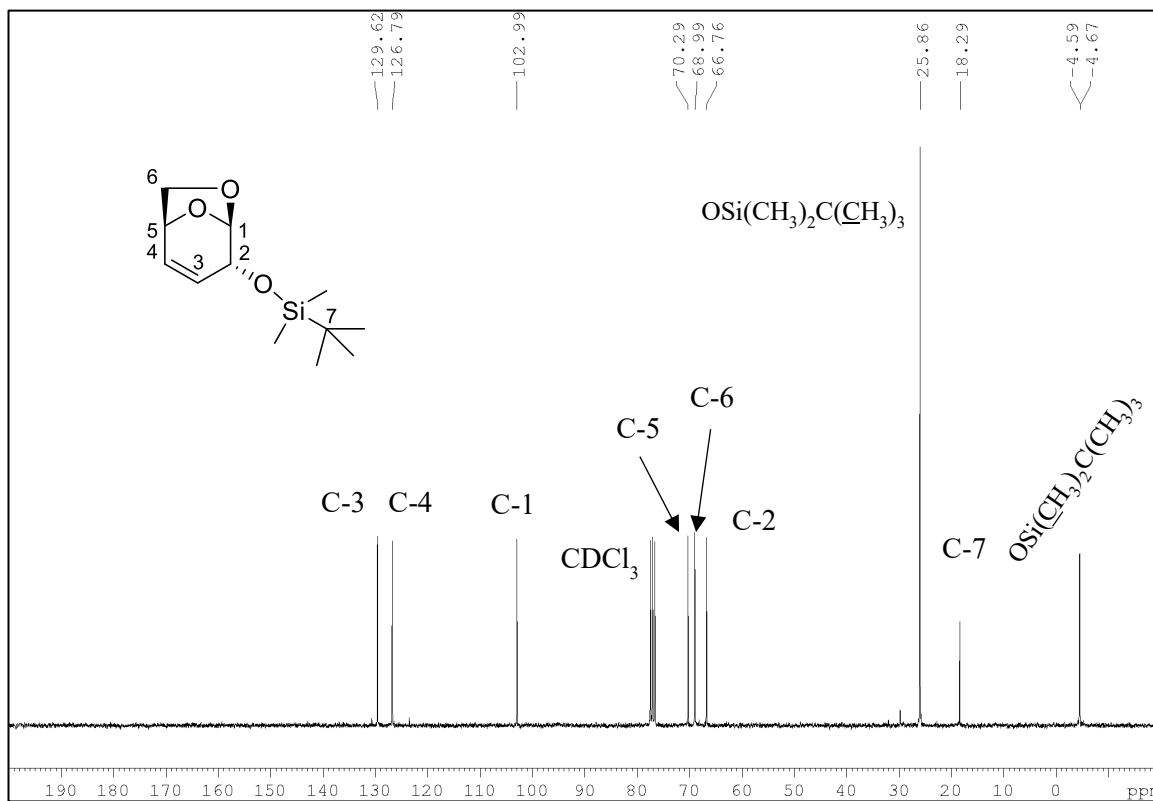
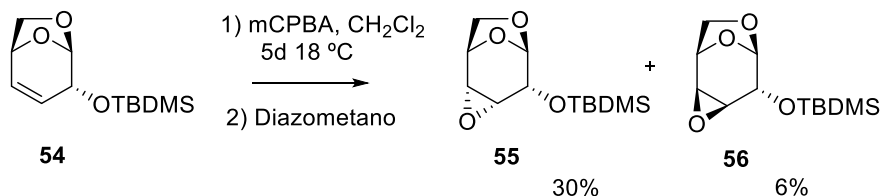


Figura 84

El compuesto sililado **54** fue utilizado como material de partida en la reacción de epoxidación. Como puede observarse en el Esquema 84, luego de una purificación por cromatografía en columna, se logró aislar los epóxidos **55** y **56**, donde **56** presenta la relación de configuración buscada pero se obtiene en menor proporción con muy bajo rendimiento. Los intentos por optimizar la obtención de **56** resultaron infructuosos.



Esquema 84

Ambos compuestos fueron caracterizados espectroscópicamente. En los espectros de RMN ^1H de **55** y **56**, se observa la desaparición de las señales de protones vinílicos y la aparición de las señales correspondientes a los protones H-3 y H-4. Para **55** (Figura 85), se observa un desplazamiento de dichos protones hacia campos más altos (3,14 ppm; 3,19 ppm). Del mismo modo para **56** (Figura 86), se observa un

apantallamiento de los protones H-3 (3,02 ppm) y H-4 (3,60 ppm) ante la formación del anillo oxirano en dichas posiciones.

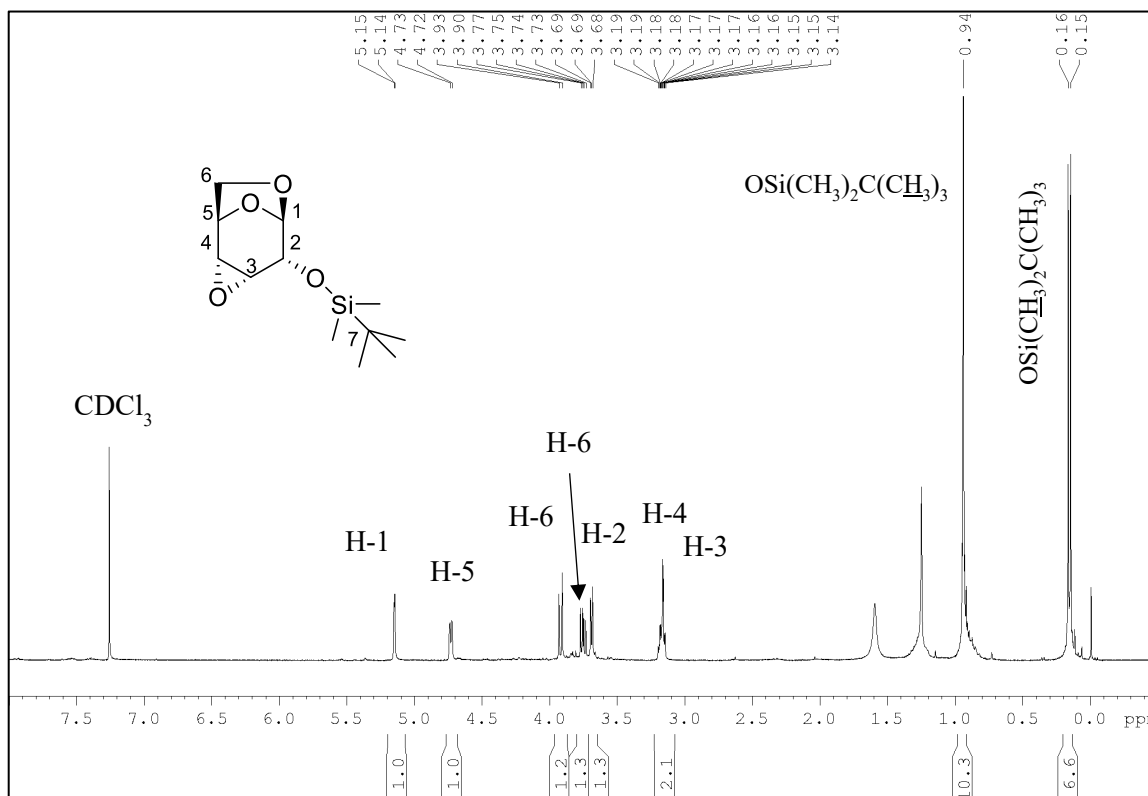


Figura 85

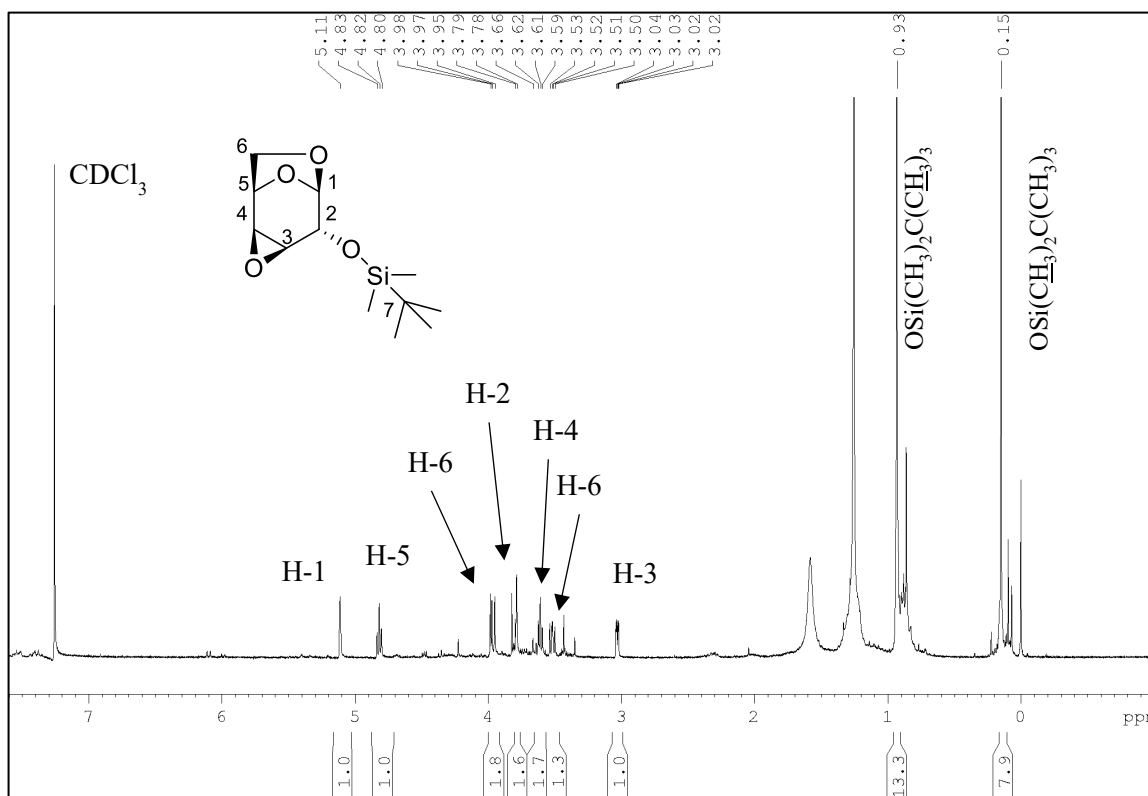
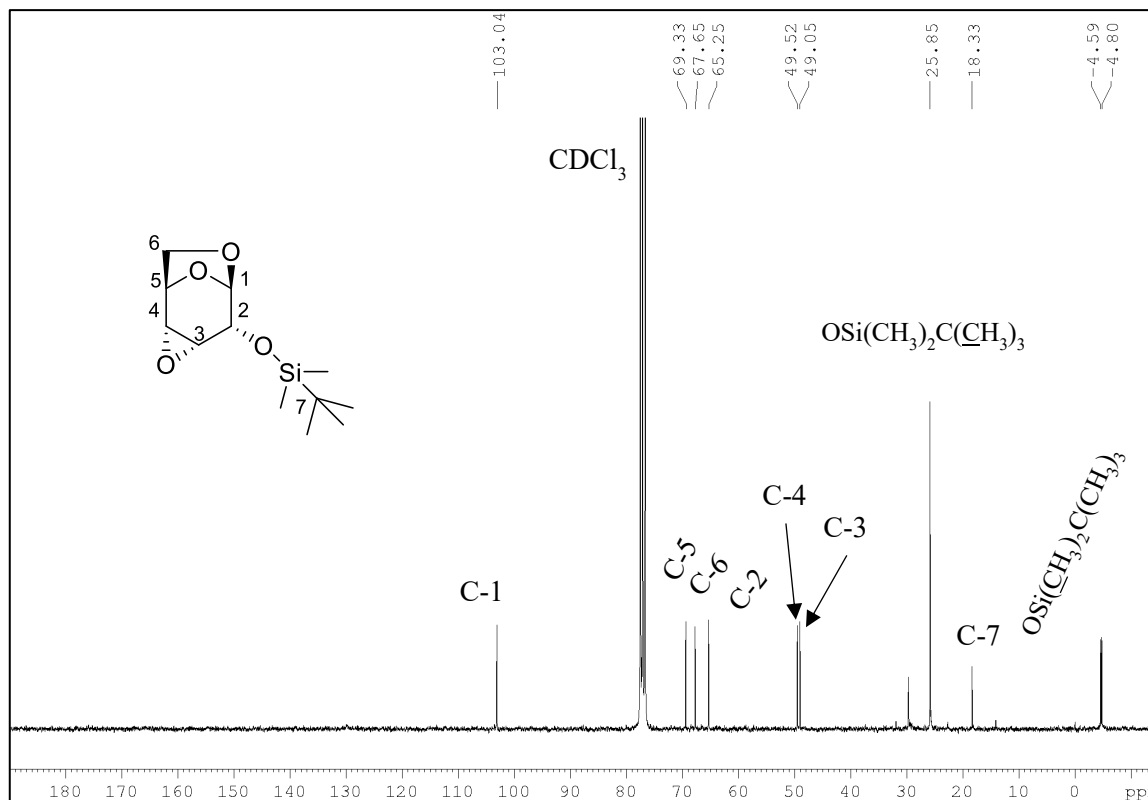
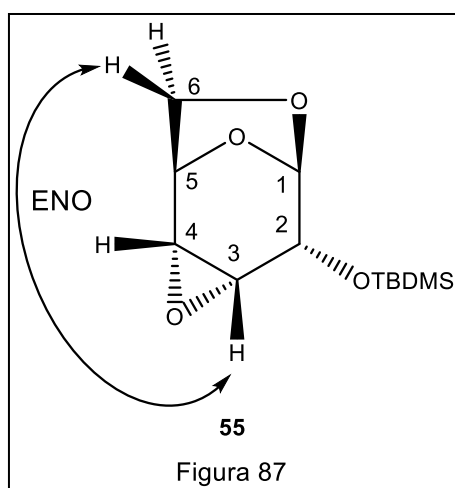


Figura 86

En función de asignar la configuración correcta a cada epóxido formado, se realizaron experimentos ENO para ambos compuestos. En el caso de **55** se observó un marcado efecto entre los protones H-3 y H-6, lo que corrobora la orientación α del anillo oxirano (Figura 87). Para el compuesto **56** no se evidenció efecto ENO, pero el análisis de la constantes de acoplamiento (J) en el espectro de RMN ^1H , nos permitió apreciar una $w J_{3,1} = 1,4 \text{ Hz}$ entre los protones H-1 y H-3.



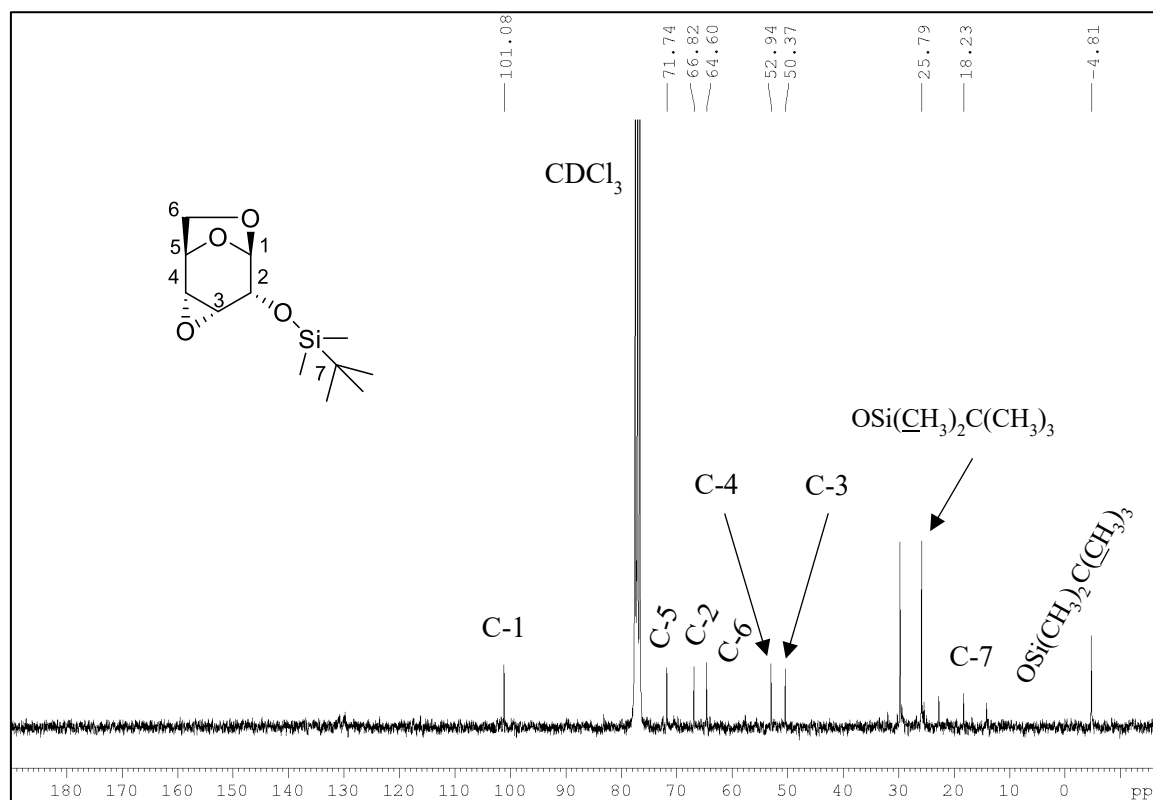
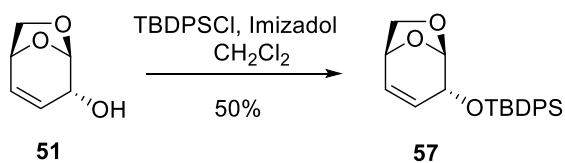


Figura 89

Considerando estos resultados, decidimos aumentar aún más el impedimento estérico, utilizando cloruro de *t*-butil difenilsililo (TBDPSCI) como grupo protector voluminoso. Siguiendo el mismo protocolo, **51** fue tratado con TBDPSCI e imidazol en CH₂Cl₂, obteniéndose **57** (Esquema 85).



Esquema 85

El patrón de señales espectroscópicas presentado por el compuesto **57** resulta similar al compuesto **54**. En este caso, el espectro de RMN ¹H (Figura 90) muestra las señales pertenecientes al grupo TBDPS. Se observa la señal para los metilos del grupo *t*-butilo con un desplazamiento de 1,16 ppm y la correspondiente a los grupos fenilo entre 7,39 ppm–7,79 ppm. Cabe destacar que a pesar de haber sido purificado por cromatografía en columna, se evidenciaron restos de reactivo en el medio de reacción. Debido a esto, se observa una integración de los protones aromáticos diferente a la esperada.

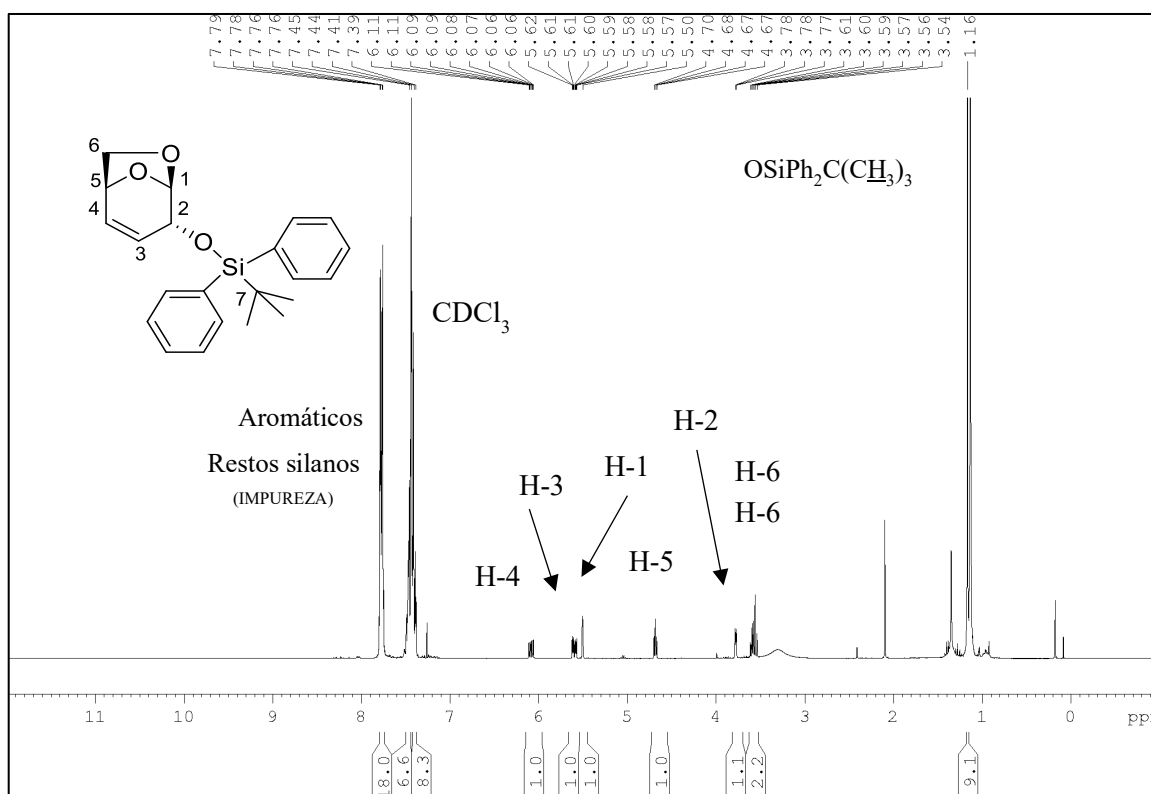
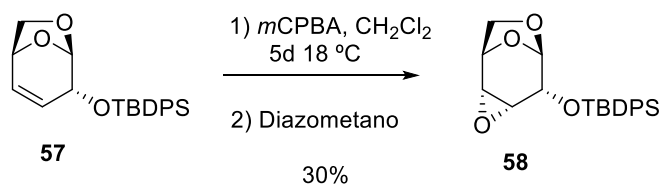


Figura 90

A continuación, dicho compuesto fue sometido a condiciones de epoxidación. En este caso, sólo se recuperó el epóxido α sililado **58** (Esquema 86).



Esquema 86

Este resultado fue corroborado al analizar los datos espectroscópicos del compuesto **58**. En el espectro de RMN ^1H (Figura 91) se observa principalmente un apantallamiento en los protones H-3 y H-4, desplazándose hacia campos más altos (2,84 ppm y 3,06 ppm, respectivamente). Asimismo, el espectro de RMN ^{13}C (Figura 92) evidencia un notable corrimiento de los carbonos C-3 y C-4 hacia campos más altos (48,9 ppm y 49,6 ppm, respectivamente). Desaparecen las señales vinílicas.

La orientación del anillo oxirano fue nuevamente confirmada por experimentos ENO, observándose un fuerte efecto entre el protón H-4 y uno de los protones H-6.

Además, el protón H-2 presenta una $J_{2,3} = 4,3$ Hz, en concordancia con el valor atribuible al ángulo diedro que forma con el H-3.

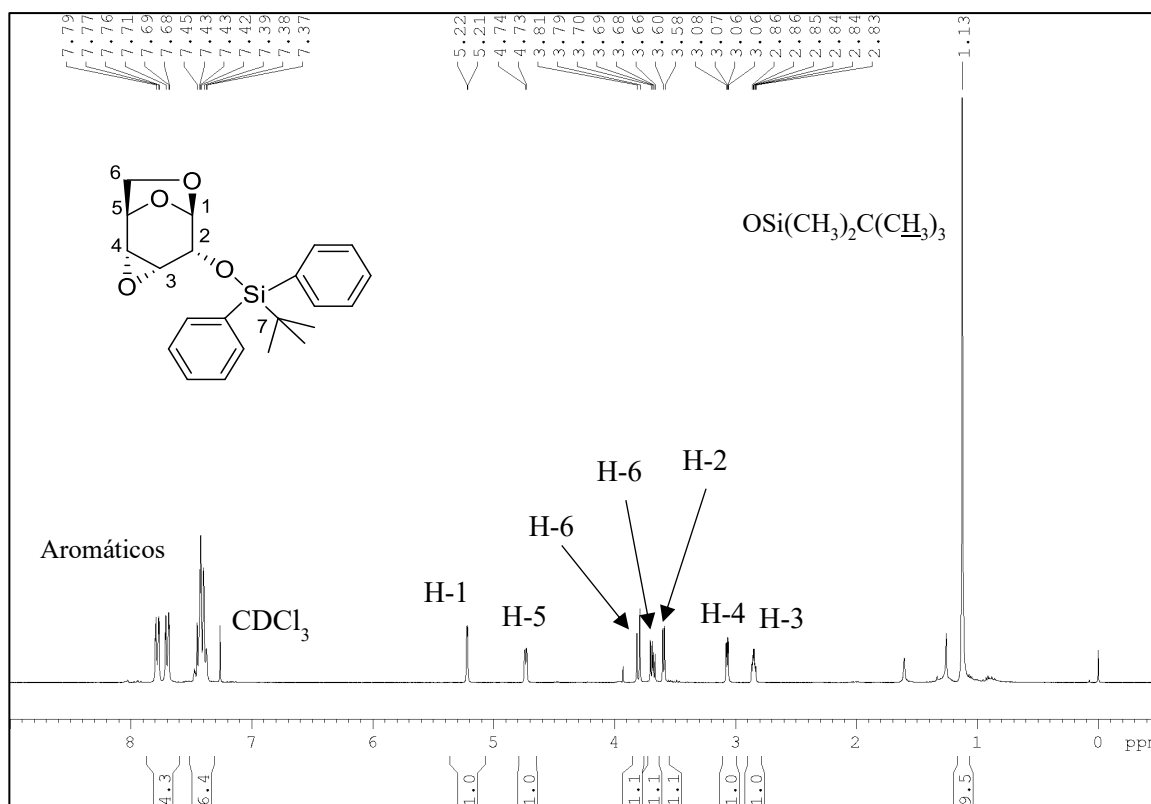


Figura 91

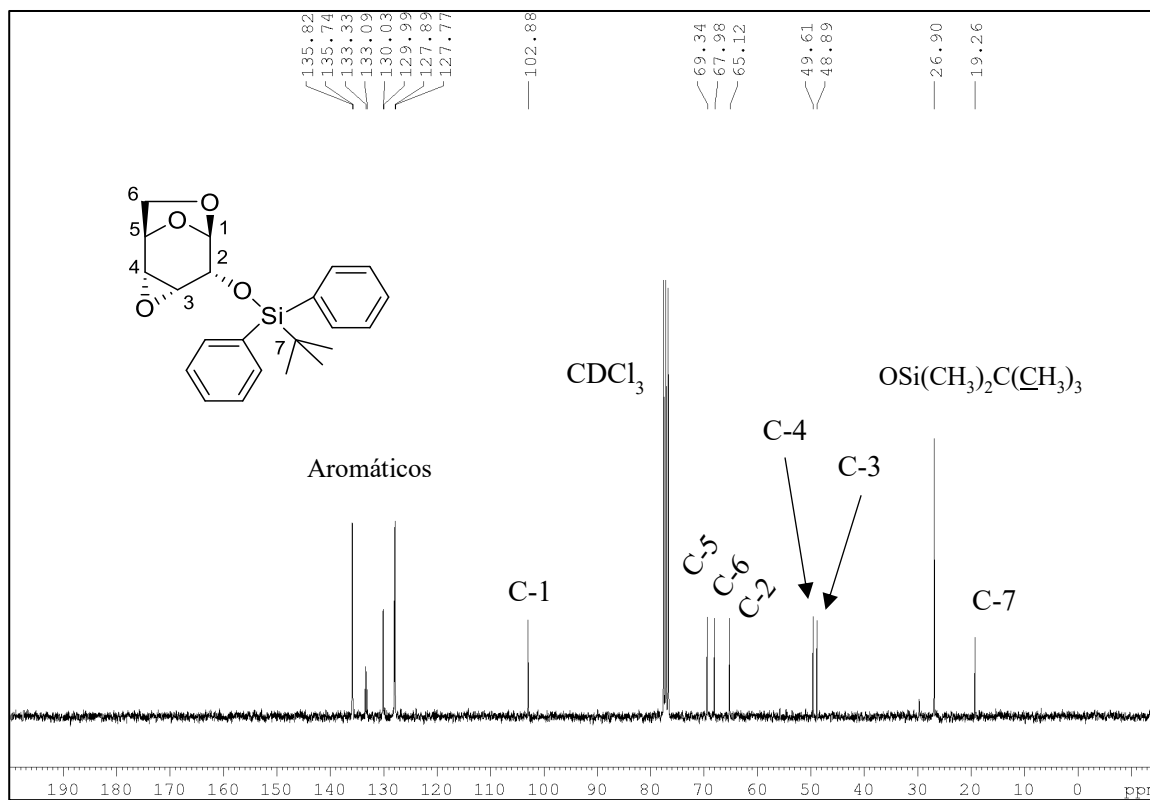
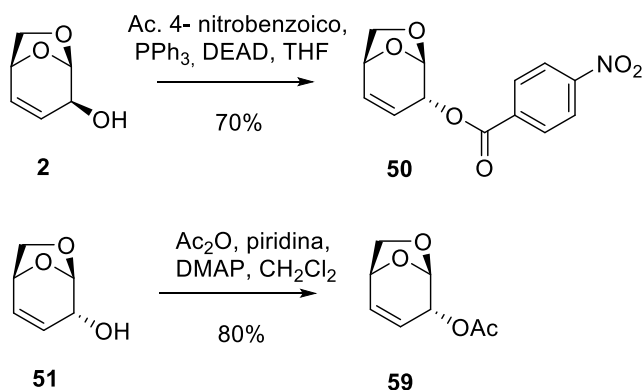


Figura 92

Dado que el impedimento estérico no permitió modificar la selectividad facial de la reacción de epoxidación, decidimos evaluar grupos protectores que pudieran producir un efecto electrónico que posibilite la formación del epóxido β buscado. Así, se evaluaron el derivado **50** previamente obtenido y el derivado acetilado **59** (Esquema 87).



Esquema 87

El compuesto **50** fue previamente caracterizado y sus datos espectroscópicos se corresponden con la bibliografía consultada.²⁵³

En el caso del compuesto **59**, el espectro de RMN ^1H (Figura 93) destaca la aparición de la señal correspondiente al metilo del grupo acetato, mientras que el resto de las señales no se ven modificadas notoriamente respecto las del material de partida.

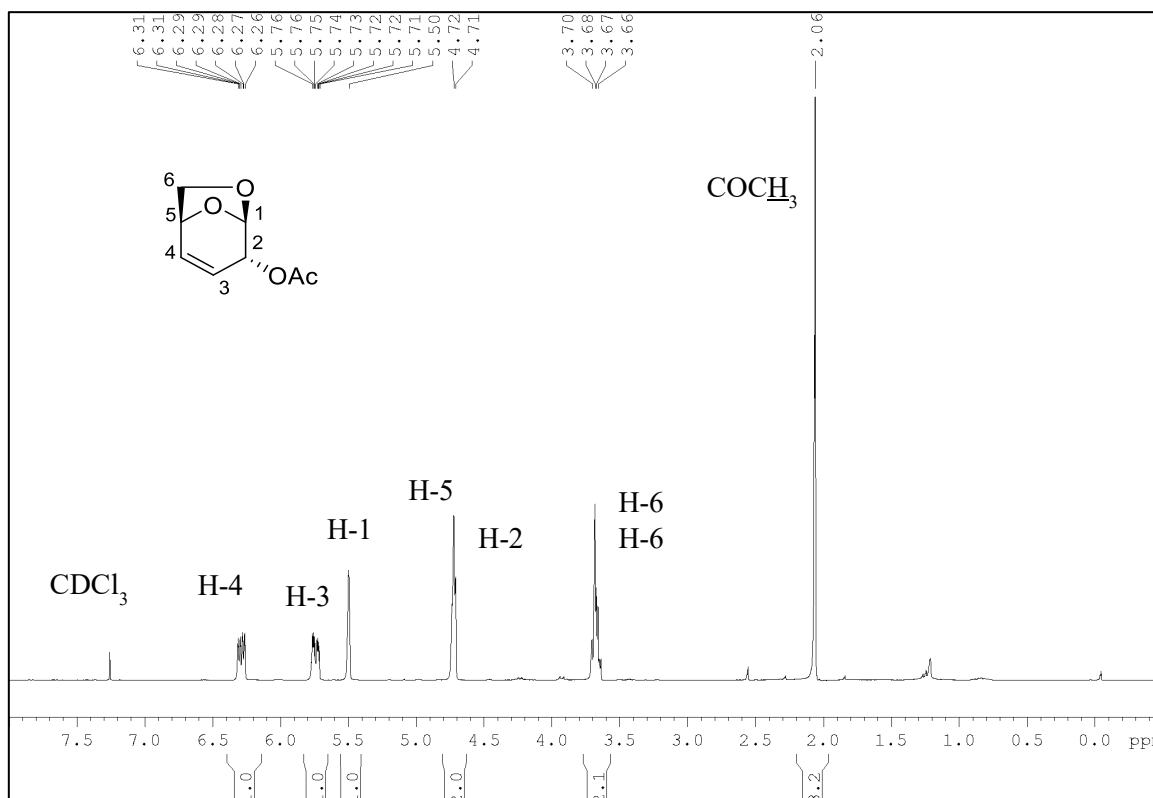


Figura 93

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 94) también se observan las señales correspondientes al grupo acetato. Los carbonos metilénicos con un desplazamiento de 20,9 ppm y el grupo carbonilo con un desplazamiento de 170,0 ppm.

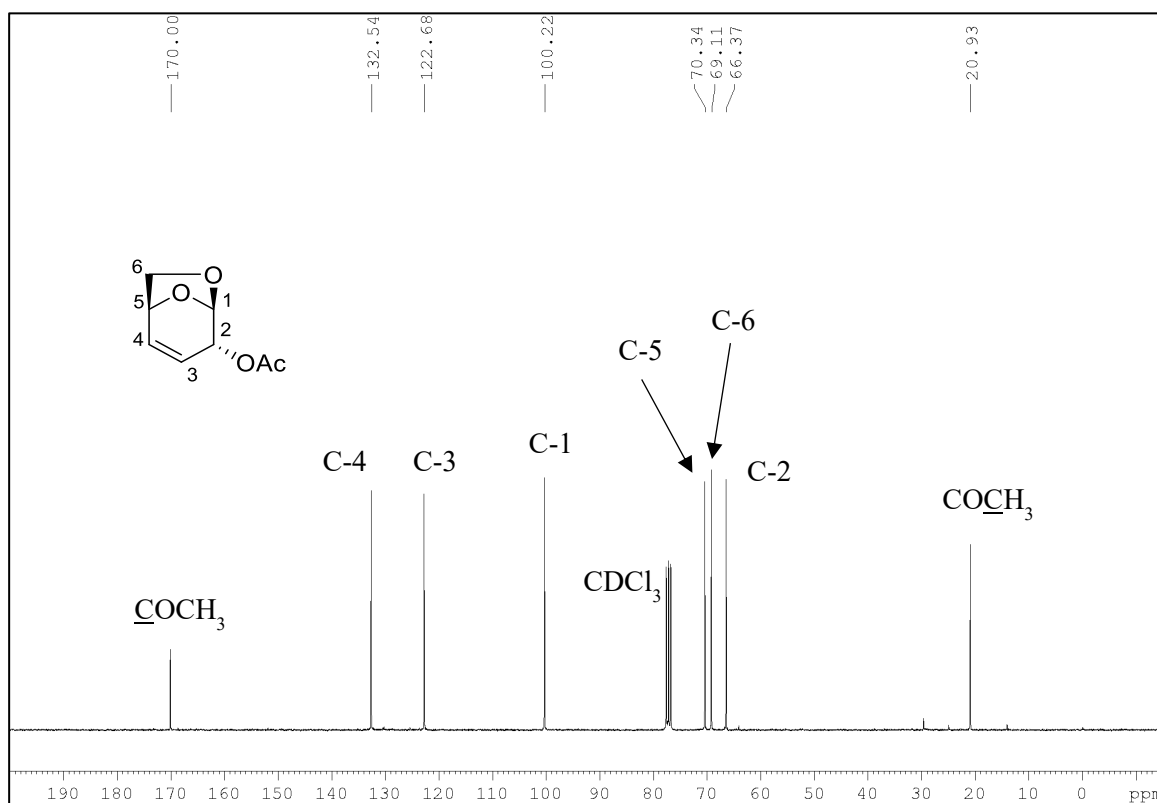
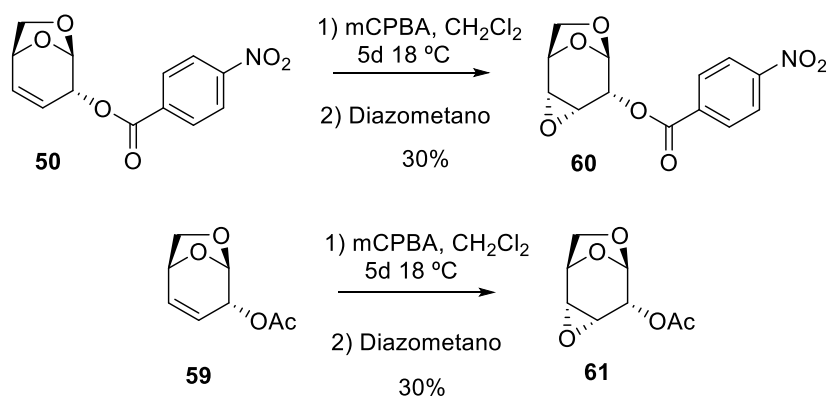


Figura 94

Los compuestos protegidos (**50** y **59**) fueron luego utilizados como material de partida para la reacción de epoxidación. Al analizar los resultados, en ambos caso se obtuvo un único diastereómero (Esquema 88).



Esquema 88

A partir de compuesto **50** se obtuvo únicamente el epóxido α **60**, cuya estructura fue confirmada mediante análisis espectroscópico (Figuras 95). La configuración del anillo oxirano fue determinada mediante experimentos ENO, donde se observó un incremento de la señal entre el protón H-4 y uno de los protones H-6, corroborando que el epóxido formado se encuentra en la cara α de la molécula.

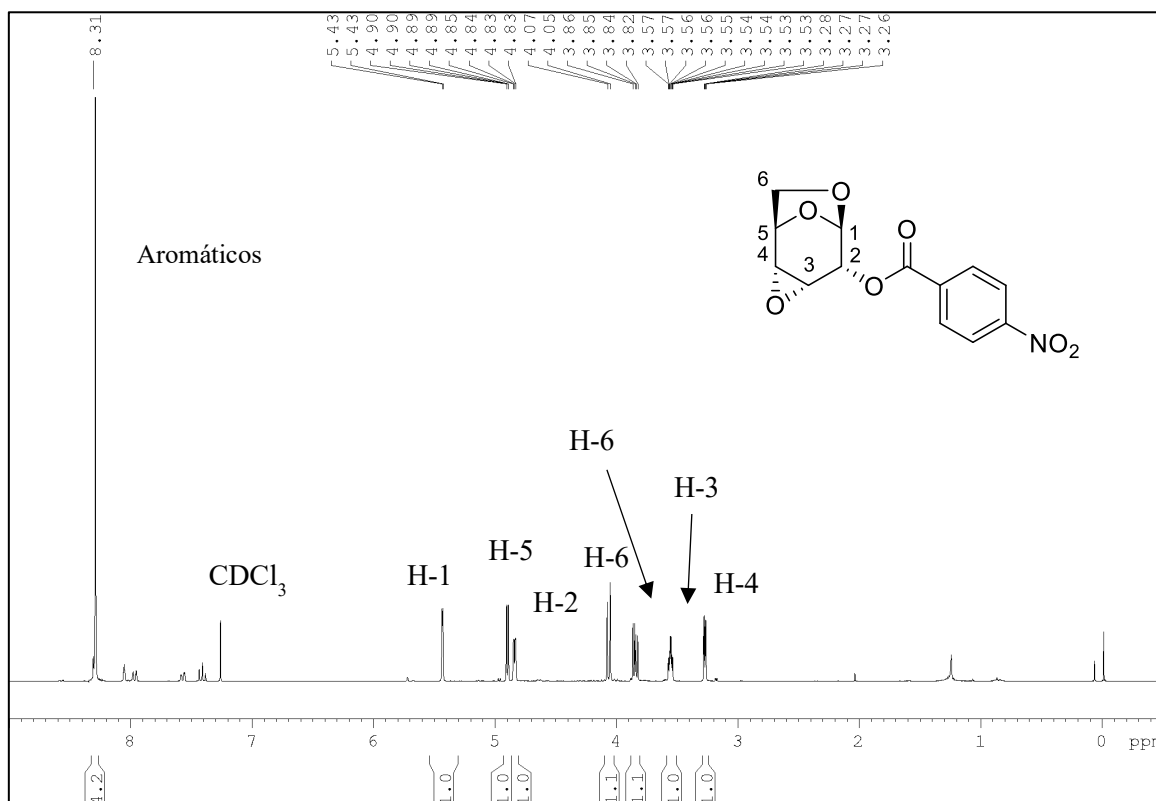


Figura 95

Por otro lado, el derivado protegido **59** también dio lugar a la formación únicamente del epóxido α **61** (Figura 96). Los experimentos ENO corroboraron la configuración del anillo oxirano, observándose un marcado efecto entre el protón H-4 y uno de los protones H-6.

Estos resultados permiten asumir que ni el impedimento estérico, ni el efecto electrónico son capaces de modificar la selectividad de la reacción de epoxidación. Todos los intentos sintéticos para obtener el β -epóxido fueron infructuosos, obteniéndose exclusivamente el correspondiente α epoxi alcohol. Esto sugiere que el impedimento estérico del puente 1,6-anhidro domina la selectividad facial.

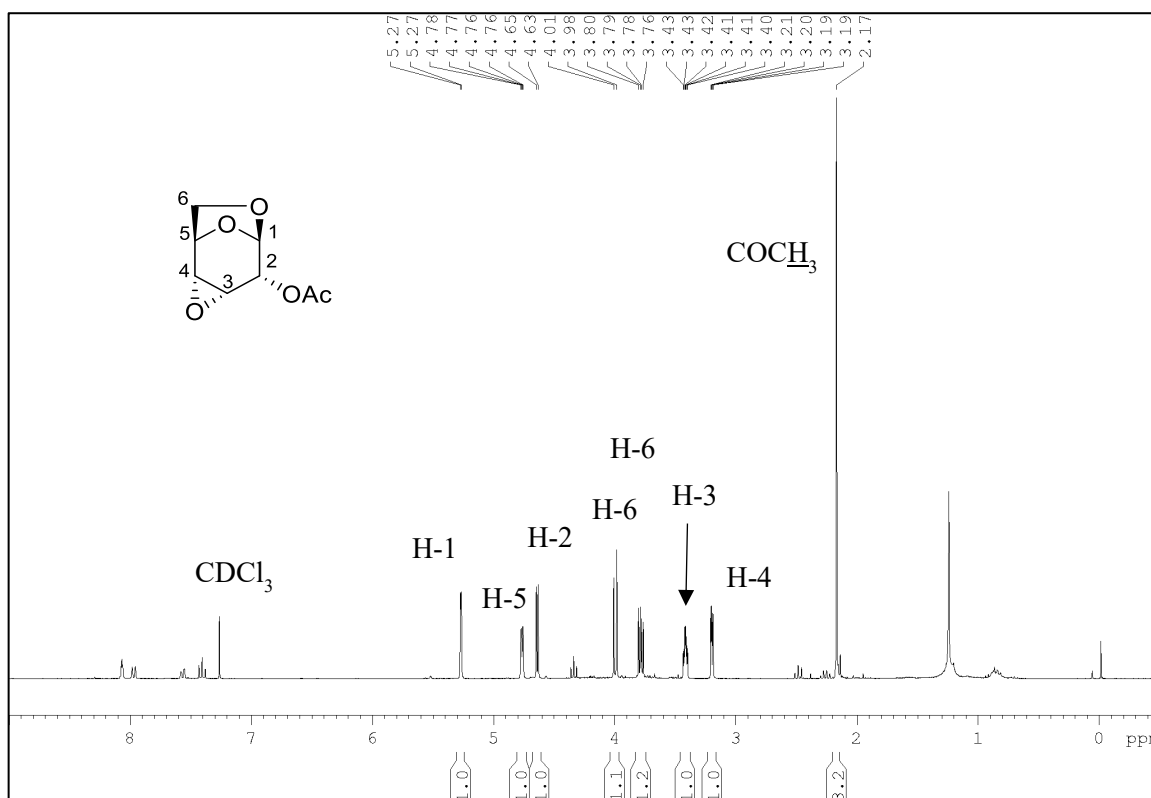
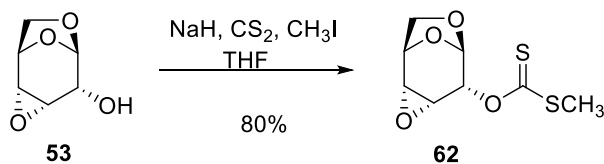


Figura 96

5.1.3.3. Síntesis xantato 62.

A pesar de los resultados negativos en la obtención del β -epóxido buscado, seguimos trabajando con el epóxido **53**, el cual se trató en condiciones de formación de xantato utilizadas previamente. La reacción se llevó a cabo siguiendo los dos protocolos alternativos para el agregado de los reactivos.

Tal como esperábamos en base a la hipótesis planteada, el xantato **62** se obtuvo con altos rendimientos (Esquema 89), lo que confirma que la reacción intramolecular no tiene lugar para un precursor con una relación *cis* entre ambos grupos funcionales, como en el caso del epoxi alcohol **41**.



Esquema 89

El espectro de RMN ^1H (Figura 97) se evidencia la aparición de una señal correspondiente al metilo del grupo xantato con un desplazamiento de 2,61 ppm. A su vez, se observa un desapantallamiento del protón H-2, moviéndose a campos más bajos (5,42 ppm), esto se explica por la unión de un grupo fuertemente atractor de electrones en el C-2 del anillo piránico.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 98) se observa un desplazamiento del carbono C-2 hacia campos más bajos (76,6 ppm) en concordancia con la formación del grupo xantato en dicha posición. Además, se observan las señales características de este grupo funcional, con un desplazamiento de 19,5 ppm para el $-\text{SCH}_3$ y 215,6 ppm para el tiocarbonilo.

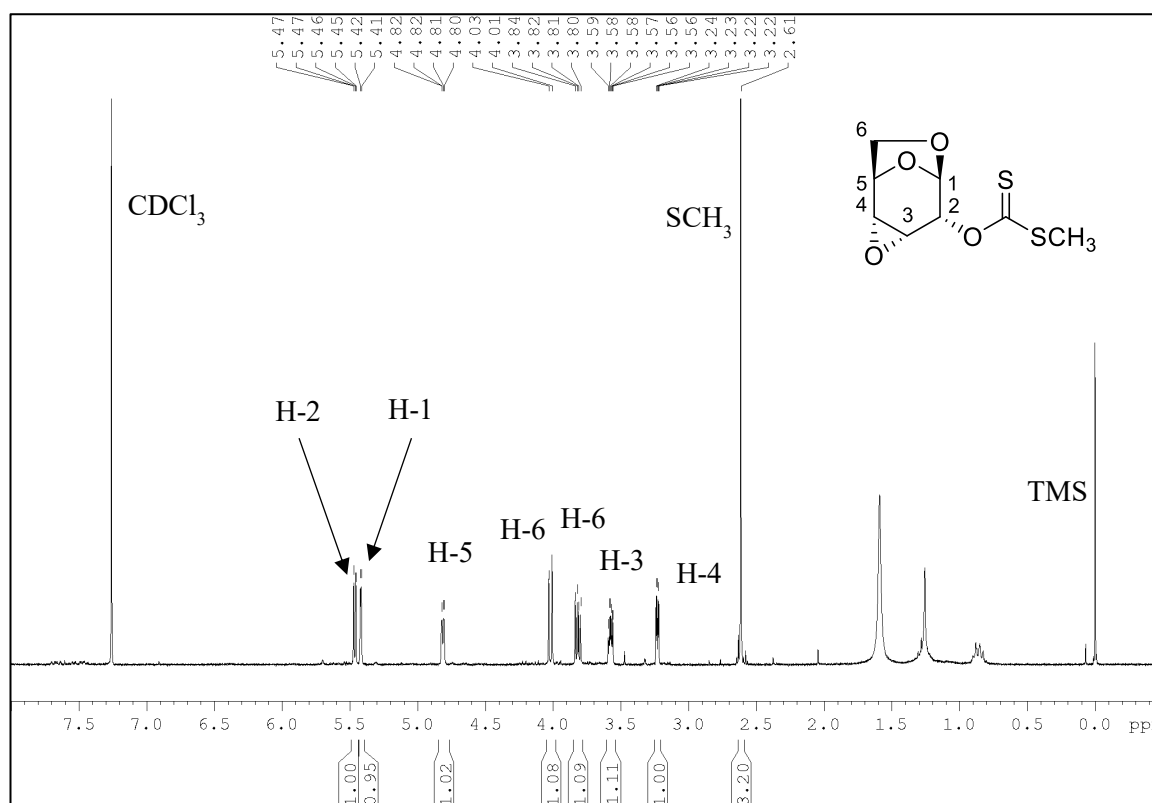


Figura 97

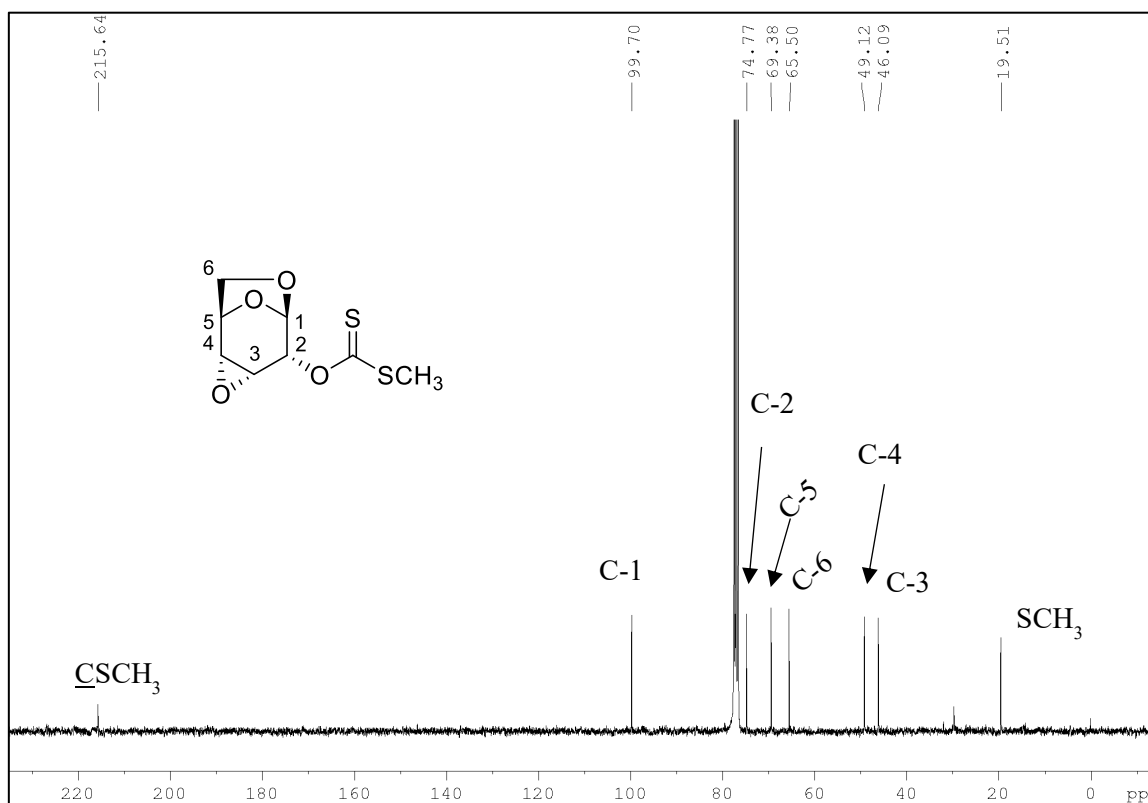


Figura 98

5.2. SÍNTESIS DE TIOAZÚCARES DERIVADOS DE MATERIAL DE PARTIDA ANÁLOGO.

Ante la imposibilidad de sintetizar eficientemente un derivado del β -epóxido del alcohol **51** a los fines de corroborar nuestra hipótesis sobre los requerimientos estereoquímicos para que se produzca la reacción dominó, decidimos estudiar otros epoxi-azúcares. Por esta razón, consideramos los epóxidos obtenidos a partir del metil α -D-glucopiranosido.

En base a antecedentes bibliográficos del grupo, teniendo en cuenta el uso de carbohidratos como material de partida para obtener tiocarbonatos cíclicos, nos planteamos una ruta sintética alternativa para sintetizar α -hidroxi epóxidos y evaluar su comportamiento frente a condiciones de formación de xantatos, aplicando el mismo protocolo que se utilizó previamente para la obtención de **43**, **44** y **62** (Figura 99).

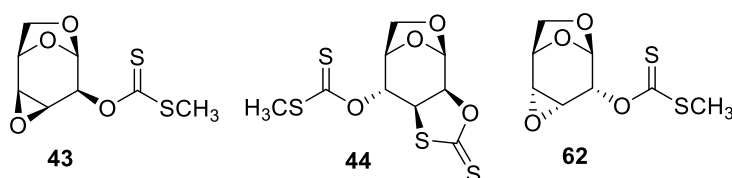
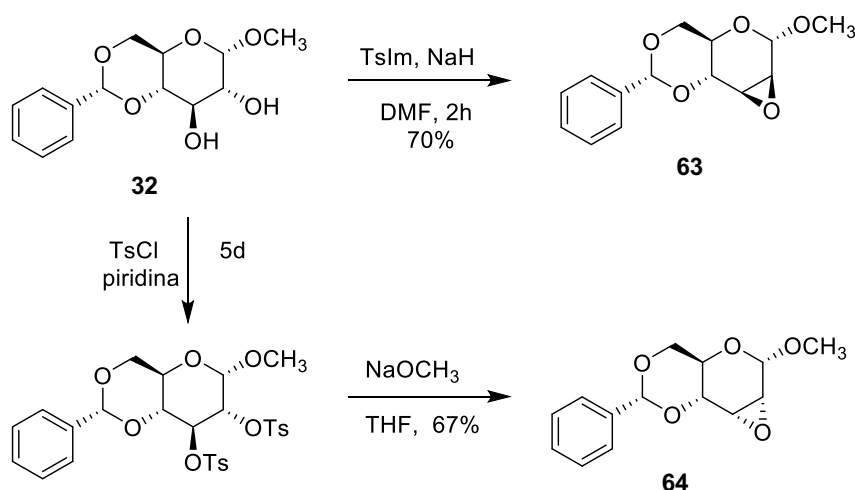


Figura 99

5.2.1. Síntesis de epóxidos derivados de metil α -D-glucopiranosido.

Para lograr nuestro objetivo fue necesario proteger los grupos hidroxilo de C-4 y C-6. Este procedimiento fue detallado previamente (Capítulo IV), por lo que utilizamos el metil 4,6-O-bencilidén glucopiranosido **32** como material de partida. Luego, aprovechando la ligera diferencia de reactividad entre los grupos hidroxilo de C-2 y C-3, es posible manipularlos para obtener los epóxidos α o β .²²⁰

Para la obtención del epóxido de configuración β , se trató **32** con NaH y tosylimidazol (Tslm) en DMF. Luego de 2 horas de reacción, se obtuvo el epóxido **63**.²²⁰ Por otro lado, para la síntesis del epóxido de configuración α , **32** fue tratado con cloruro de tosilo (TsCl) y piridina obteniéndose el di-O-tosil derivado, que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa. La epoxidación se llevó a cabo utilizando metóxido de sodio (NaOCH₃).²²⁰ Luego de 2 días de reacción, se observó la formación del producto deseado **64** (Esquema 90).



En el espectro de RMN de ¹H del epóxido **63** (Figura 100), así como en espectro del epóxido **64** (Figura 101), se evidencia la desaparición de las señales correspondientes a los grupos hidroxilos del material de partida. Los demás datos espectroscópicos son coincidentes con los hallados en la bibliografía para ambos compuestos.^{259,260}

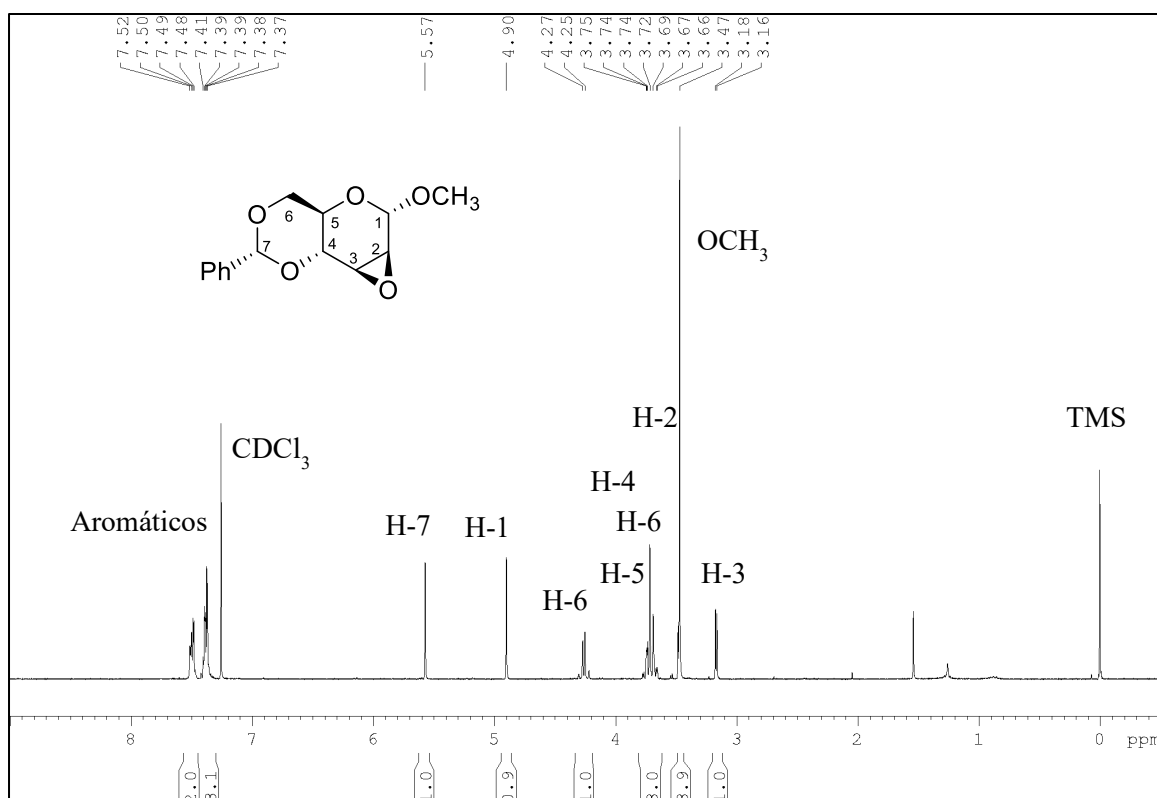


Figura 100

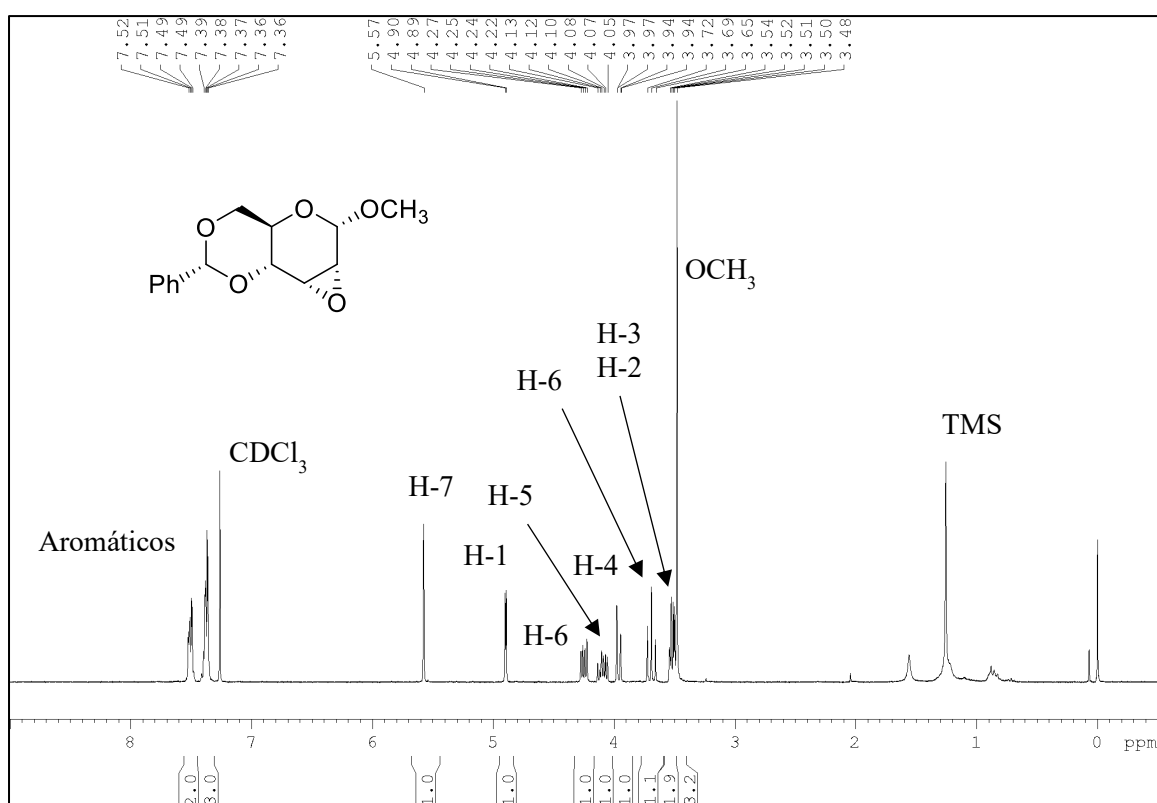
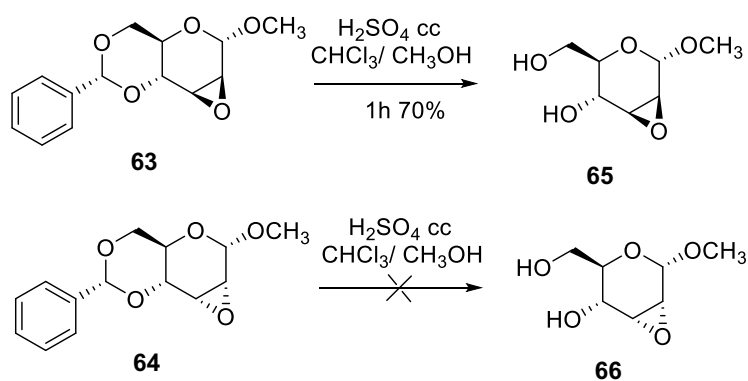


Figura 101

5.2.2. Síntesis de los derivados tritolados en C-6 de **63** y **64**.

A continuación, se procedió con la desprotección selectiva del grupo bencilidén de **63** y **64**. En primer lugar, se ensayaron condiciones de hidrogenación catalizada por Pd/C. En ambos casos, se recuperó material de partida aún en exceso de Pd/C y alta presión de H₂ (g). Antecedentes en nuestro grupo de este tipo de desprotección indican que la reacción requiere exceso de Pd/C y altas presiones de H₂ (g), por varios días y con baja reproducibilidad y rendimiento.

Otro método de desprotección para esta funcionalidad consiste en el tratamiento con ácido con H₂SO₄ en una mezcla de CHCl₃/CH₂Cl₂.²⁶¹ Esta metodología resultó exitosa sólo para el compuesto **63**, dando lugar a la formación de **65** con buenos rendimientos (Esquema 91).



En el espectro de RMN de ¹H de **65** (Figura 102) se evidencia la desaparición de las señales correspondientes al grupo bencilidén en C-4 y C-6. El resto de las señales no sufren modificaciones respecto el material de partida. Por otro lado en el espectro IR pueden destacarse las señales correspondientes a los grupo hidroxilos en C-4 y C-6, con un valor de 2990 y 2866 cm⁻¹, respectivamente. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 103) también se observa la desaparición de las señales atribuibles a los carbonos aromáticos y al carbono bencilico (C-7), que formaban parte del grupo bencilidén.

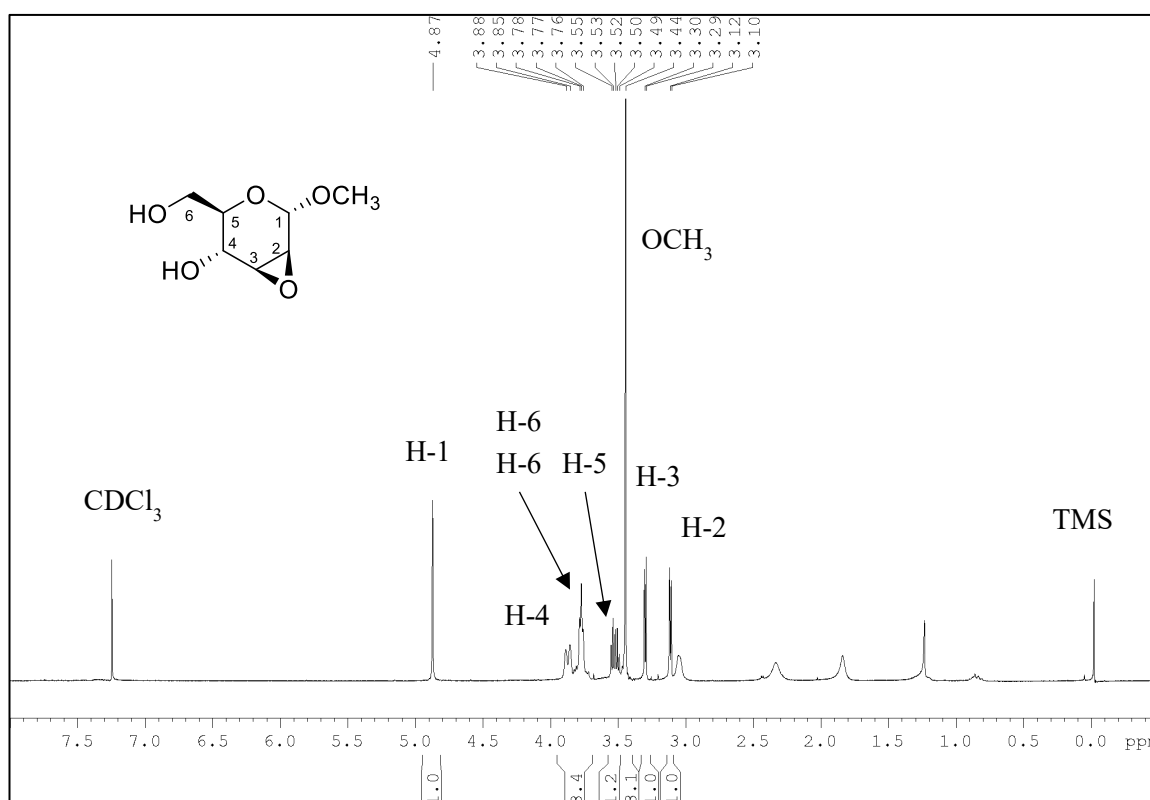


Figura 102

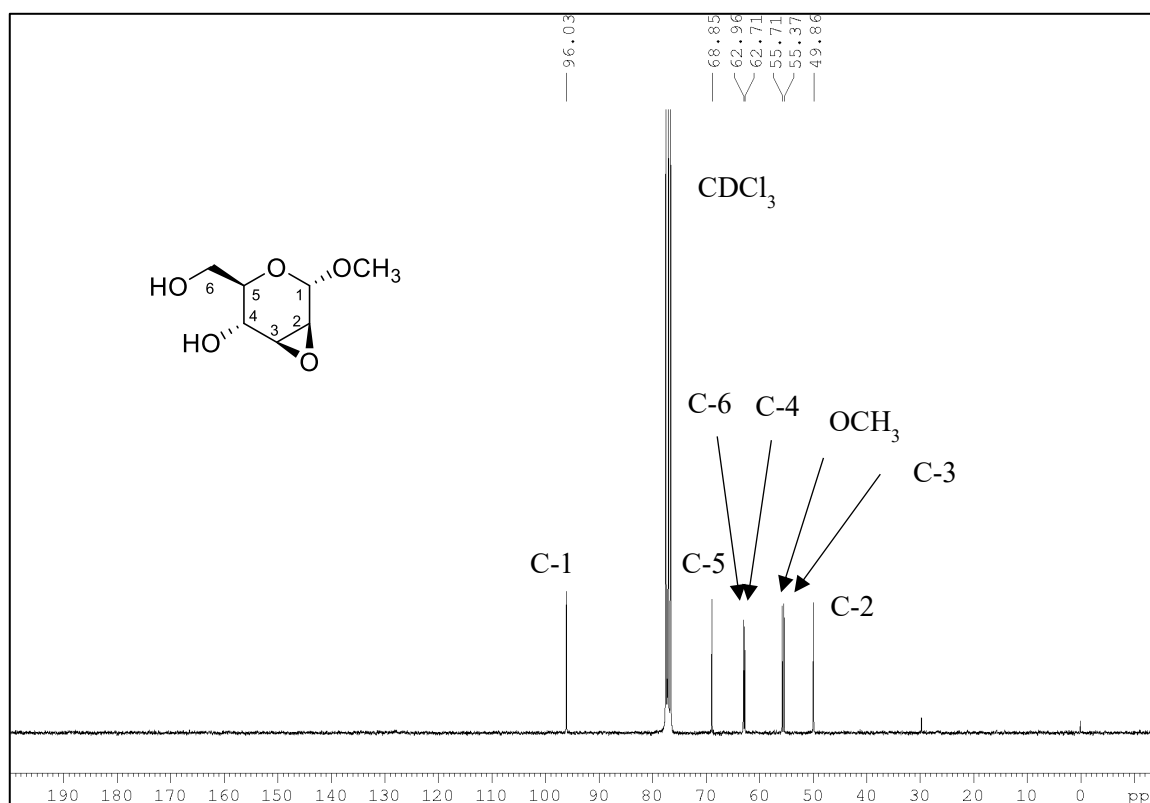


Figura 103

Sin embargo el compuesto **64** mostró una reactividad muy diferente frente a estas condiciones de reacción. El análisis del progreso de la reacción por CCD evidenció descomposición el material de partida. Por lo tanto, se buscaron otras alternativas para la hidrólisis de grupo bencilidén. Suponiendo que **64** es más sensible a las condiciones ácidas utilizadas, se evaluaron metodologías más suaves. En la Tabla 6 se muestran las pruebas realizadas, en todos los casos se observa formación del producto **66**, siendo el tratamiento con sulfato ácido de sodio soportado en sílica gel el que evidencia mejor rendimiento (entrada 3, Tablas 6).²⁶² El análisis espectroscópico para el compuesto **66** (Figura 104 y Figura 105) fue coincidente con los datos publicados.²⁶³

Entrada	Tratamiento	Resultado
I	<i>p</i> TsOH (ácido <i>p</i> -toluensulfónico monohidratado), CH ₃ OH/ CH ₂ Cl ₂ (4:1), 12 h ²⁶⁴	Se formó 51 con 15% de rendimiento.
II	NaHSO ₄ (sulfato ácido de sodio), CH ₃ OH/ CH ₂ Cl ₂ (2:1), 1h ²⁶³	Se formó 51 con 20% rendimiento.
III	NaHSO ₄ .Si ₂ O, iPrOH/CH ₂ Cl ₂ (4:1), 48 ²⁶²	Se formó 51 con 60% rendimiento.

Tabla 6

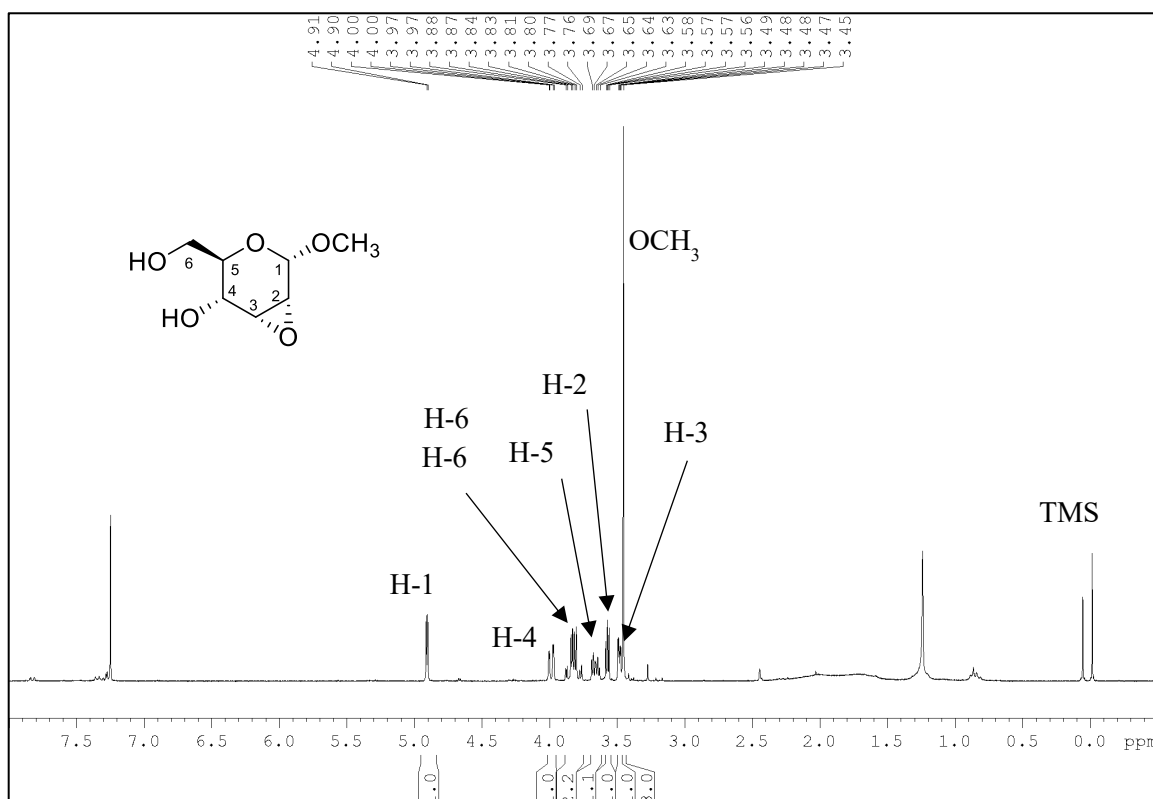


Figura 104

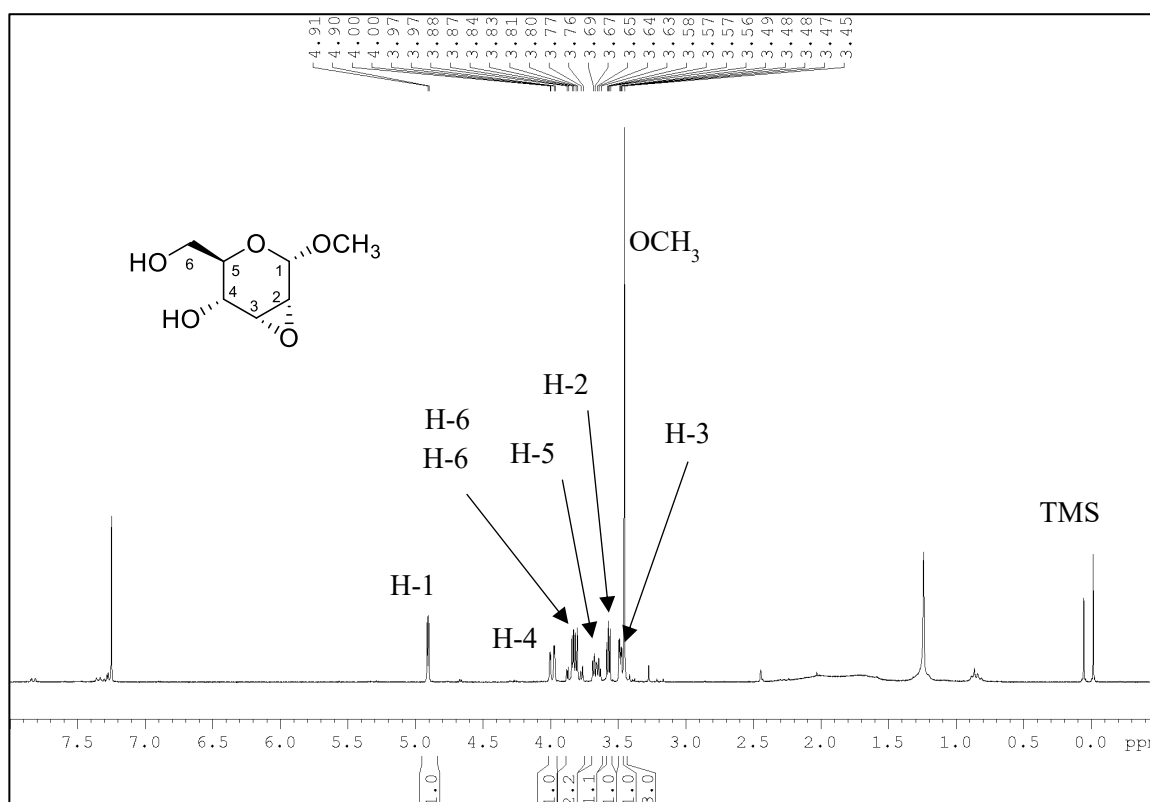
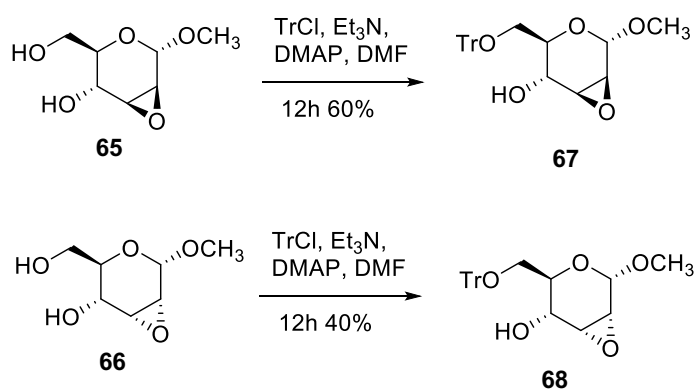


Figura 105

Los alcoholes primarios en C-6 fueron posteriormente protegidos de forma selectiva con cloruro de tritilo (TrCl),²⁶⁵ produciendo los 2,3-epoxi alcoholes deseados **67** y **68** (Esquema 92).



Esquema 92

En el espectro de RMN de ^1H de **67** (Figura 106) se evidencia la aparición de las señales de los protones aromáticos del grupo tritilo, con un desplazamiento entre 7,24 ppm y 7,43 ppm. Asimismo, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 107) se observa la señal correspondiente al carbono H-7 con un desplazamiento de 87,8 ppm y las señales atribuibles a los carbonos aromáticos entre 127,3 ppm y 143,3 ppm.

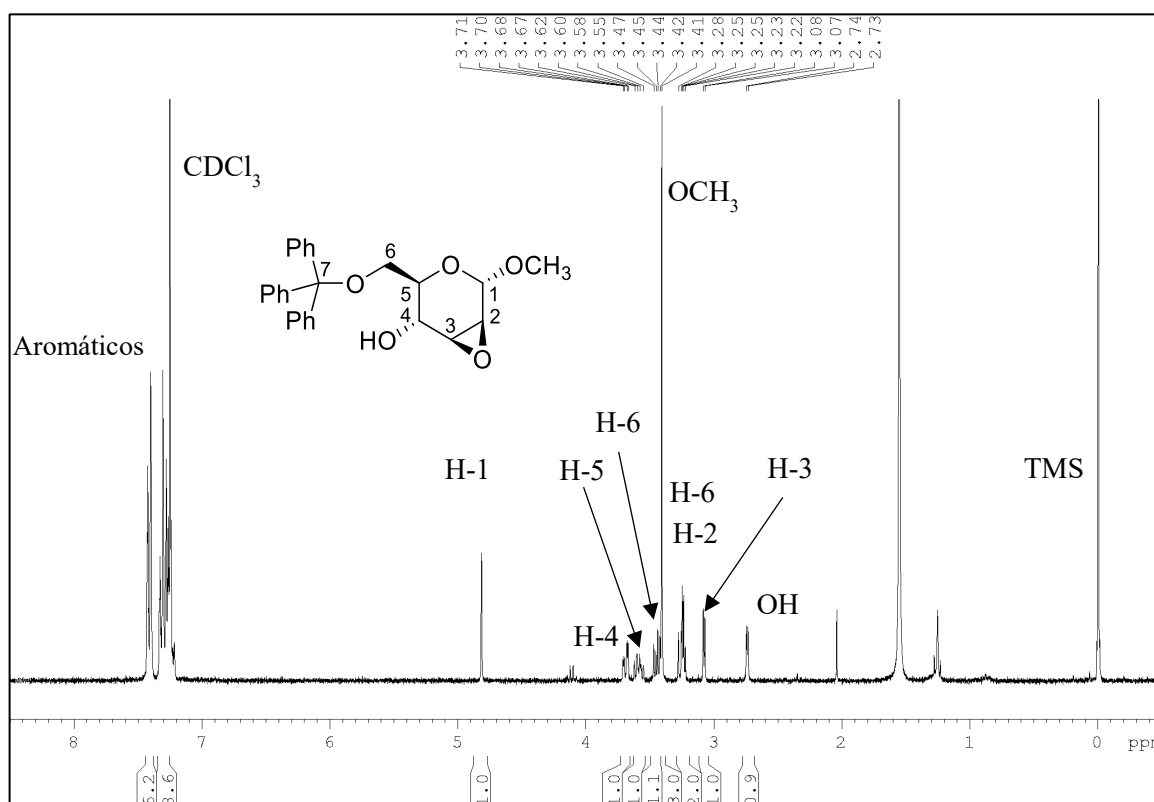


Figura 106

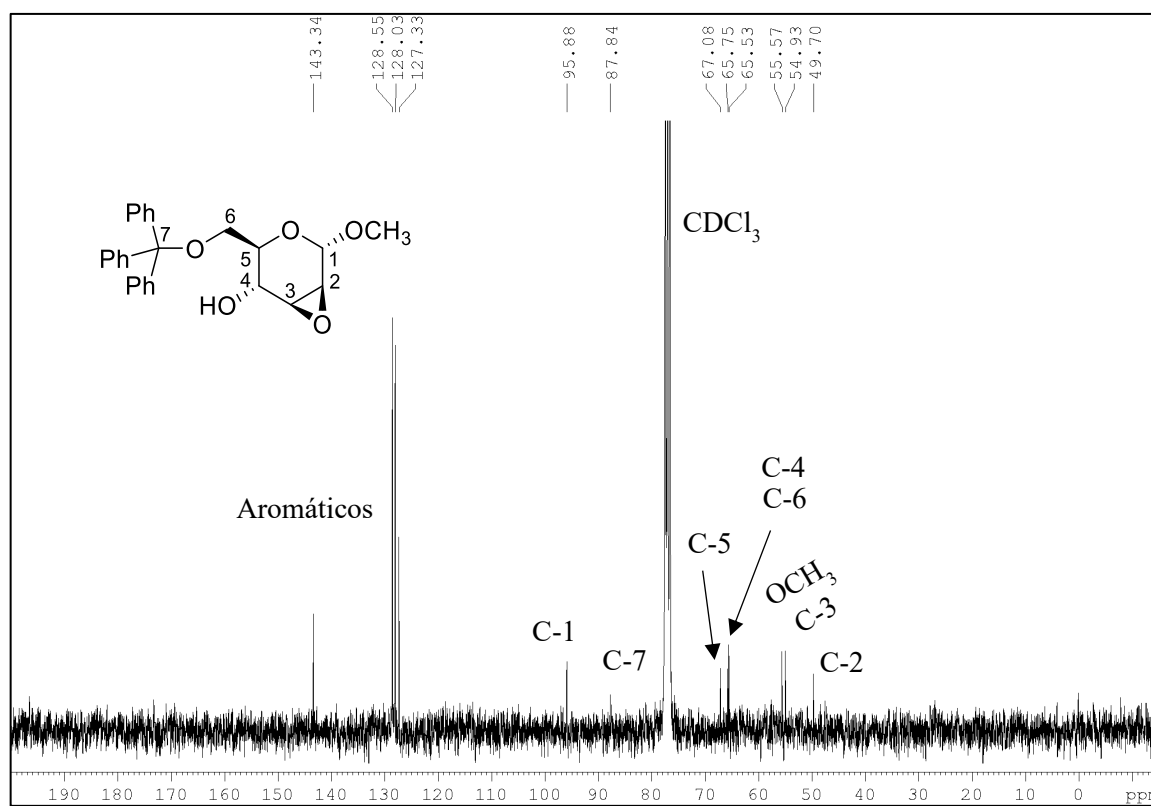


Figura 107

Del mismo modo para el compuesto **68**, el espectro de RMN de ^1H (Figura 108) evidenció la aparición de las señales correspondientes a los protones aromáticos del grupo tritilo con desplazamiento entre 7,20 ppm - 7,46 ppm. Por otro lado, observa la señal para el grupo hidroxilo como un doblete que resuena a 2,03 ppm.

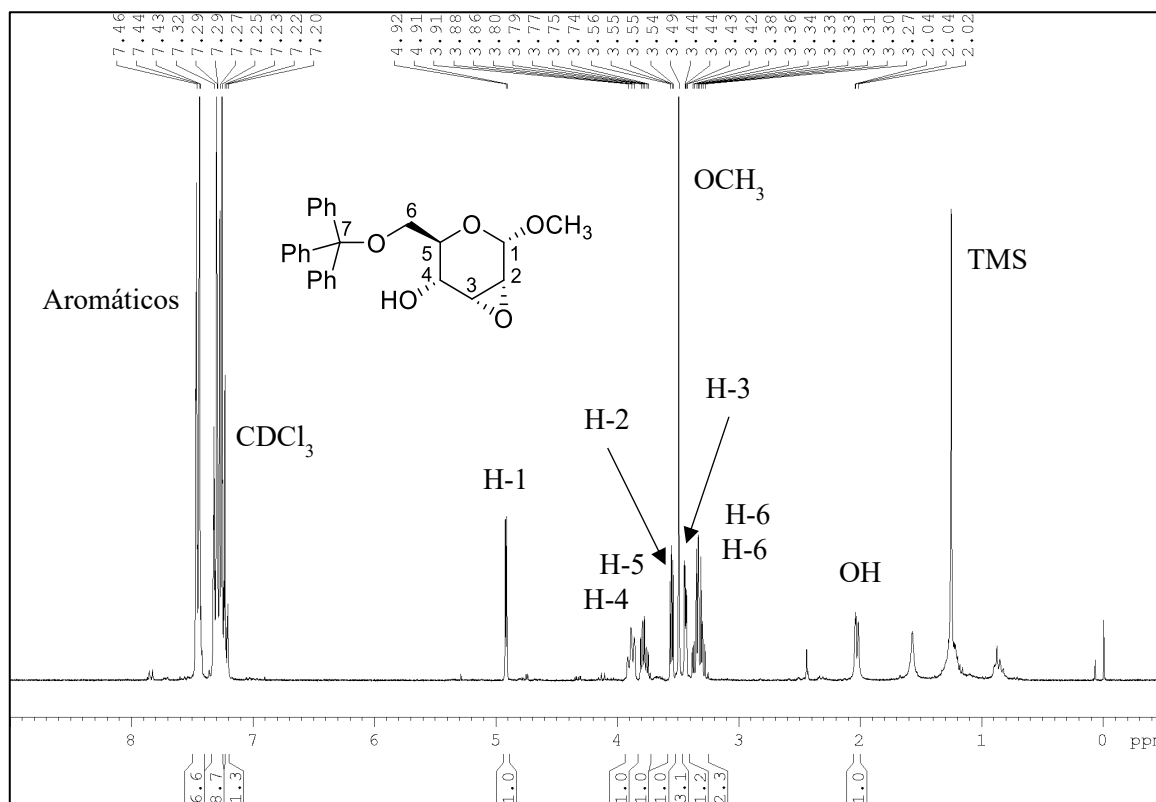


Figura 108

En el espectro de IR se destaca también la banda de estiramiento de dicho grupo a 3479 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 109) se observa la señal para el carbono C-7 (87,0 ppm) y los carbonos aromáticos (127,1 ppm – 143,7 ppm) pertenecientes al grupo tritilo en carbono C-6.

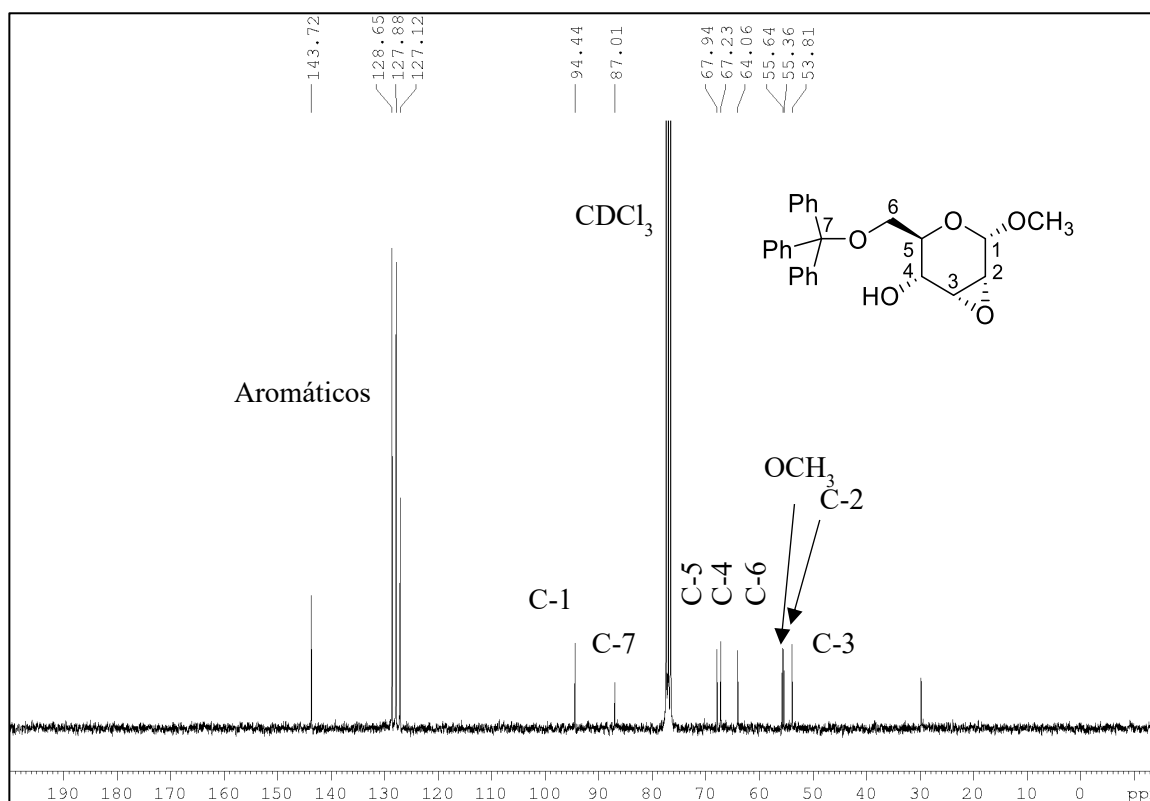


Figura 109

5.2.3. Comprobación de la importancia de la configuración del material de partida en los compuestos 67 y 68.

Los sustratos obtenidos se sometieron a las condiciones de reacción para formación de xantatos (CS_2 , NaH, CH_3I en THF) de manera de evaluar la hipótesis propuesta donde el tipo de producto que se forma depende de las configuraciones relativas de los grupos hidroxilo y epóxido en el material de partida, como ocurre con los epóxidos **41**, **42** y **53** analizados anteriormente (Figura 110).

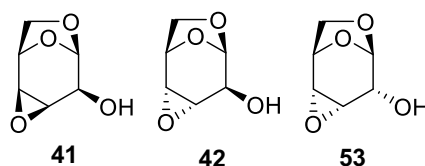
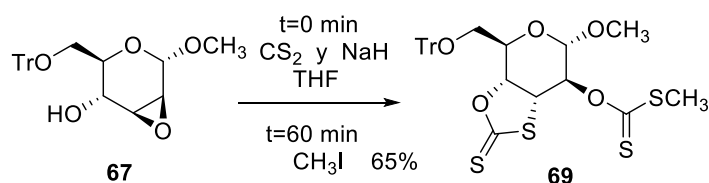


Figura 110

El tratamiento de **67** con NaH y CS_2 , y la captura del anión con CH_3I siguiendo el procedimiento aplicado previamente, proporcionó exclusivamente el xantato cíclico **69** (Esquema 93). La disposición *trans* del grupo hidroxilo y el anillo de oxirano permitieron que tenga lugar la reacción dominó.



Esquema 93

En el espectro de RMN ^1H de **69** (Figura 111) un pico de singlete a 2,60 ppm también resultó característico de grupo metilo de xantato. Por otro lado, se observa un desplazamiento de las señales para el protón H-3 y H-4 a campos más bajos (4,46 ppm y 5,15 ppm) a causa de la formación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona en dichas posiciones. A su vez, la señal del protón H-2 también sufre un corrimiento y desapantallamiento (5,96 ppm) en concordancia con la migración del grupo xantato al carbono C-2.

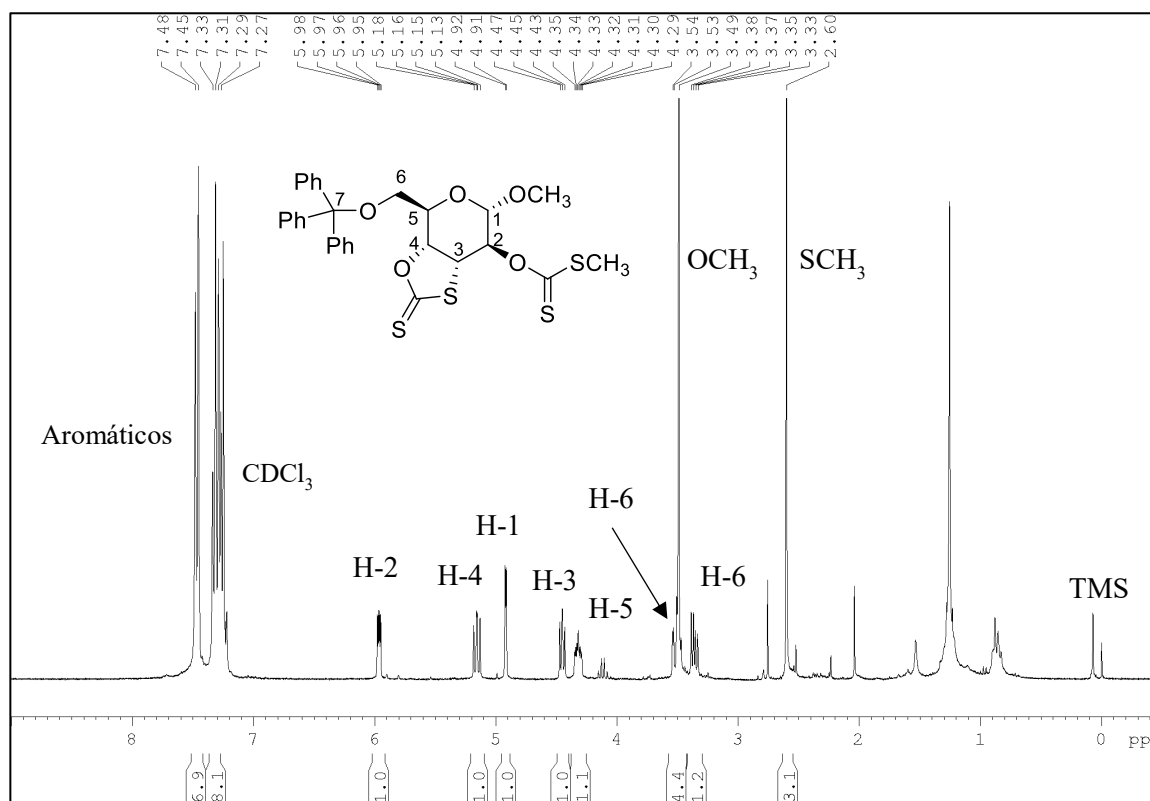


Figura 111

A su vez, la estructura de **69** se hizo evidente por la aparición de dos señales distintivas en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 112) con un desplazamiento de 209,2 ppm para el grupo tiocarbonilo del anillo de cinco miembros y 214,8 ppm para el tiocarbonilo del grupo xantato. También se observa la señal para el carbono de metilo con un desplazamiento de 19,7 ppm. Por otro lado el espectro de IR no mostró bandas de absorción para los grupos carbonilo en la región de 1700 cm^{-1} .

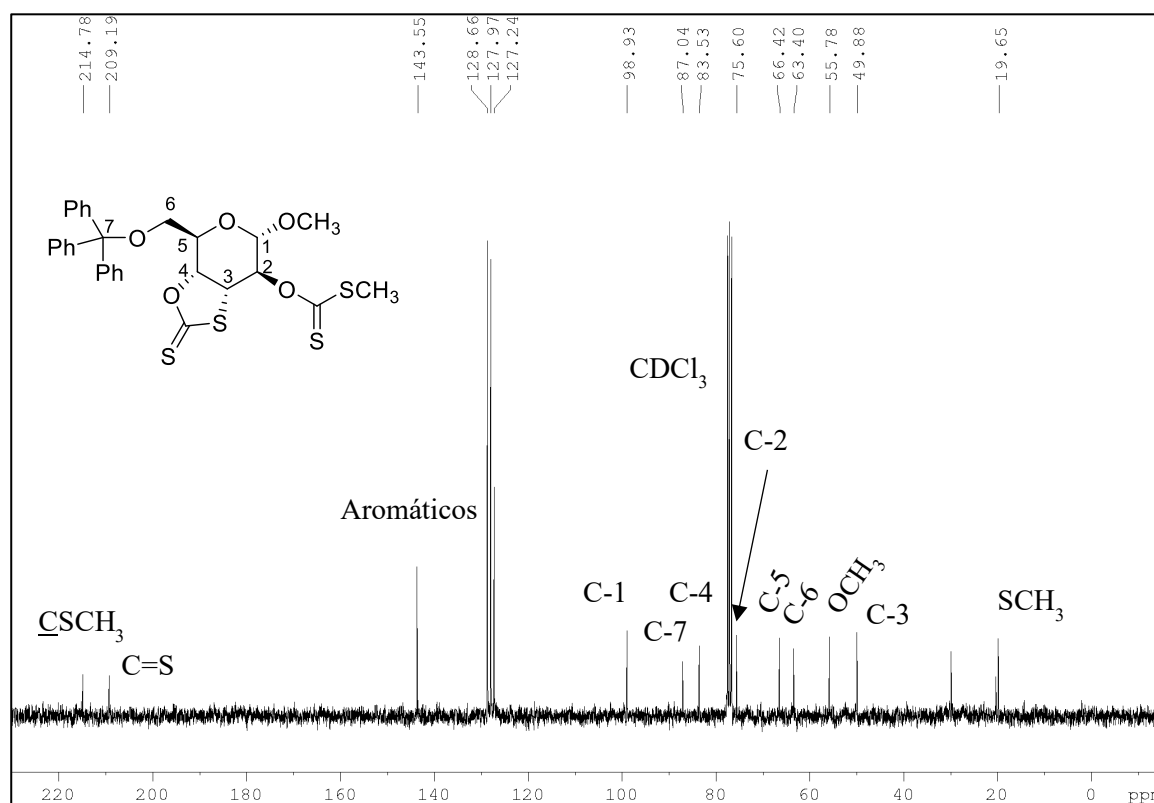


Figura 112

Los estereocentros en carbono C-2, C-3 y C-4 fueron confirmados por experimentos ENO (Figura 113), observándose efecto entre el protón H-2 y H-5 lo cual evidencia la configuración β del xantato en C-2. Por otro lado, se observa efecto entre el protón H-4 y uno de los protones H-6, y entre el protón H-1 y H-3. Esto permite corroborar que el sistema 1,3-oxatolano-2-tiona se encuentra en la cara α de la molécula.

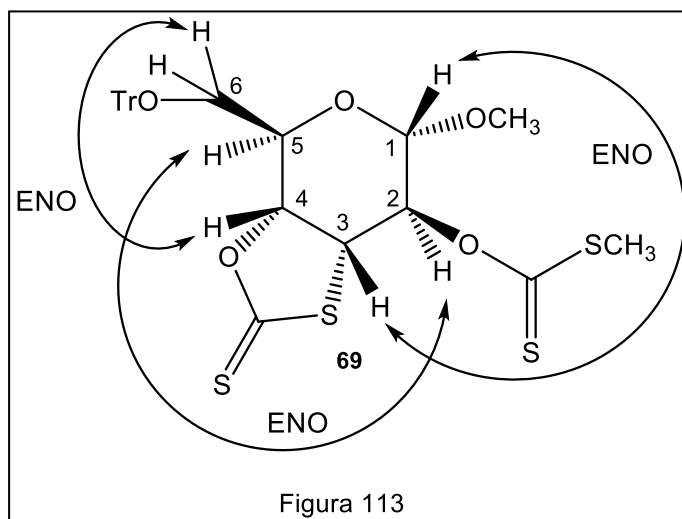
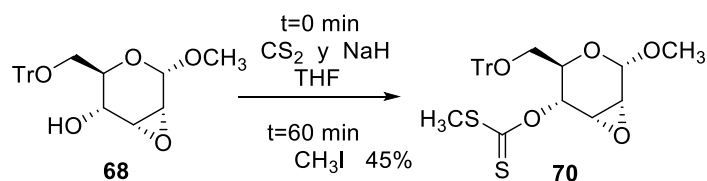


Figura 113

Alternativamente, un procedimiento similar de formación de xantato con el epoxi alcohol **68** dio como resultado el xantato **70** sin ningún tipo de reacción en cascada (Esquema 94).



Esquema 94

El espectro de RMN ^1H de **70** (Figura 114) evidenció la aparición de la señal correspondiente al grupo metilo del grupo xantato con un desplazamiento de 2,38 ppm. A su vez, se observa un notable desapantallamiento del protón H-4, desplazándose hacia campos más bajos (6,10 ppm) respecto al material de partida. El resto de las señales no se ven afectadas. En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 115), también se observa la aparición de las señales correspondientes al grupo xantato. La señal del grupo metilo a 18,8 ppm, y la del grupo tiocarbonilo a 214,9 ppm. El mismo efecto de corrimiento hacia campos más bajos se observa para el C-4 (76,6 ppm), respecto a su desplazamiento en el epóxido **68**.

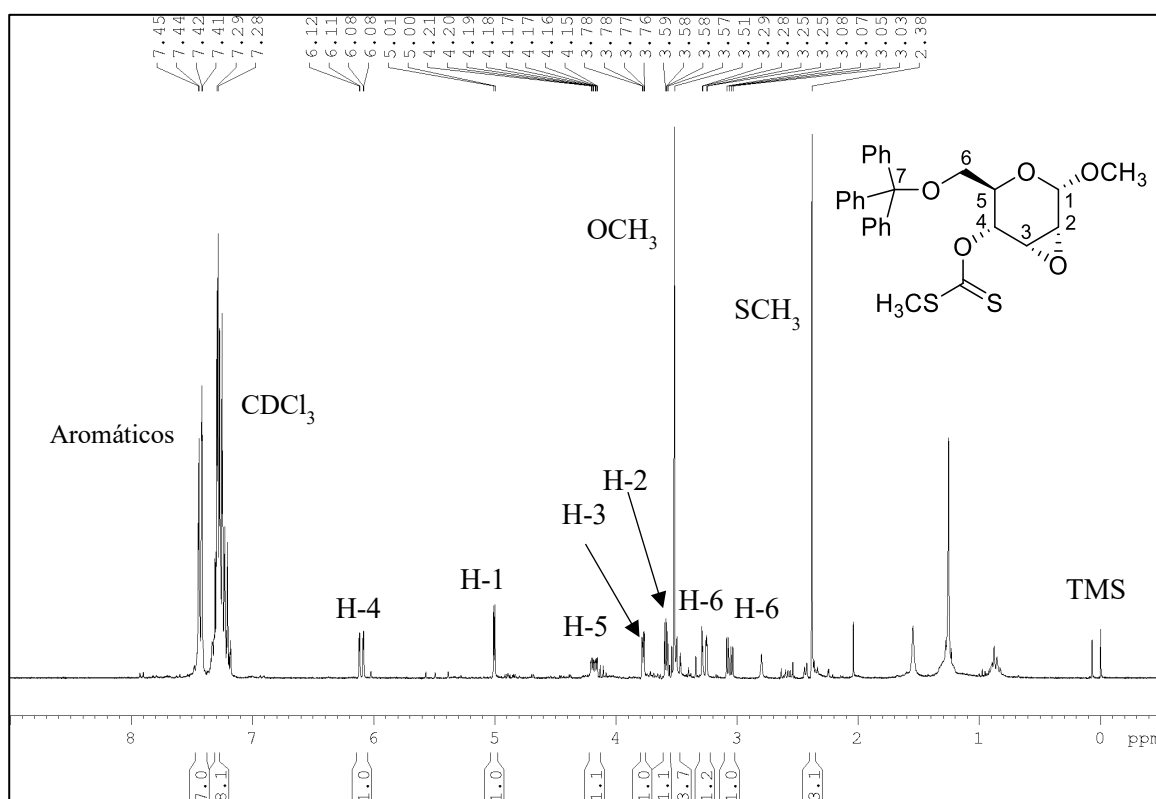


Figura 114

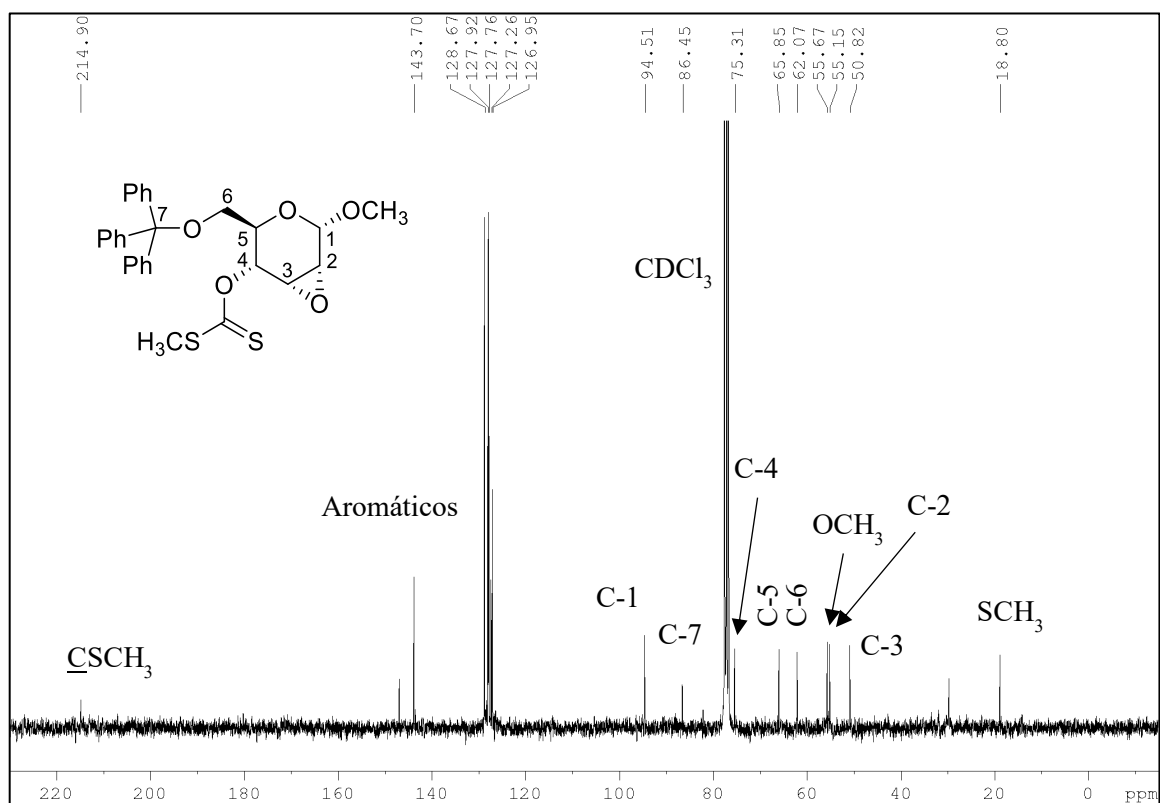


Figura 115

La configuración del estereocentro en C-4 se confirmó por experimentos ENO (Figura 116), detectándose señal entre el protón H-4 y uno de los protones H-6, lo cual corrobora que no hay inversión de la configuración de C-4 y el xantato se forma en la cara α de la molécula.

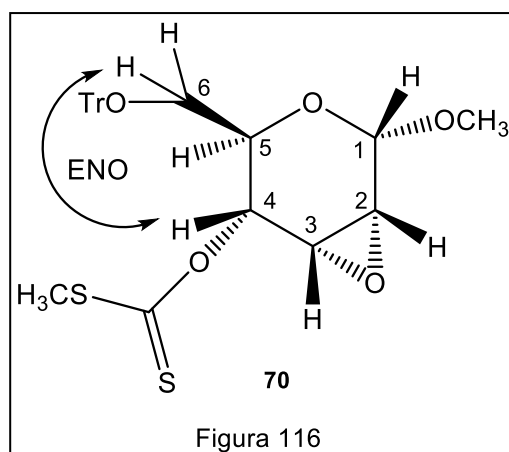


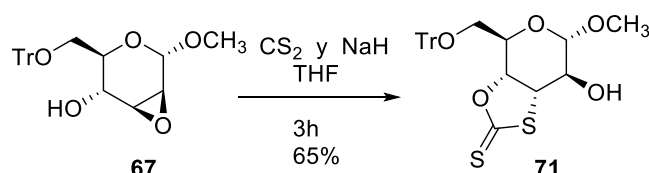
Figura 116

Los resultados obtenidos confirman que la reacción intramolecular en dominó en un anillo piranósido sólo es factible cuando el epóxido y el grupo hidroxilo adyacente están en una relación *trans*, y bajo estas condiciones de reacción otros procesos posibles como el reordenamiento de Payne están desfavorecidos.²⁶⁶ La generación del 1,3-oxatolano-2-tiona no solo es una estrategia efectiva para la construcción estereoespecífica de un enlace C-S, sino que también ofrece una gran cantidad de

posibilidades para la síntesis de productos de interés biológico o su aplicación en reacciones de glicosilación.^{187,193,267,268}

5.2.4. Evidencia experimental del mecanismo de reacción dominó para la obtención del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona.

Como se detalló previamente, en el mecanismo de reacción propuesto para la formación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona en condiciones de formación de xantato, se llevó a cabo una adición secuencial de los reactivos para favorecer la formación de los productos de ciclación como **44** y **69**. En base a estos resultados lo primero que se genera es un anión xantato que luego del ataque intramolecular al anillo oxirano adyacente produce el sistema de 5 miembros 1,3-oxatiolano-2-tiona. Luego de esta etapa el alcóxido liberado por el epóxido reacciona con más CS₂ que luego es atrapado con CH₃I. Si este último agregado se suprime es de esperar que el ataque del alcóxido sobre el CS₂ se reversible y se obtenga un grupo hidroxilo en dicha posición. Partiendo de **67**, se hizo reaccionar con NaH y CS₂. Transcurridas 3 horas de reacción, se visualizó un único producto por CCD y luego de su purificación por cromatografía en columna, determinamos que se trataba del compuesto **71** (Esquema 95). En este producto se observa la formación del xantato cíclico solamente y no se genera el xantato acíclico.



Esquema 95

El espectro de RMN de ¹H de **71** (Figura 117) presenta un patrón de señales similar al compuesto **69**, a excepción de la ausencia de las señales correspondientes al grupo xantato, y el corrimiento del protón H-2 a campos más altos (3,85 ppm) debido al menor desapantallamiento que provoca el grupo hidroxilo en dicha posición. Respecto al espectro de RMN de ¹³C (Figura 118) se evidencia la presencia de una única señal para grupo tiocarbonilo con un desplazamiento de 210,7 ppm correspondiente al sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona. También se observa un leve corrimiento del carbono C-2 a campos más altos (72,0 ppm), mientras que el resto de las señales son similares al compuesto **69**. El análisis por espectroscopía IR, permitió apreciar la aparición de una banda ancha a 3498 cm⁻¹ atribuible al grupo hidroxilo en C-2.

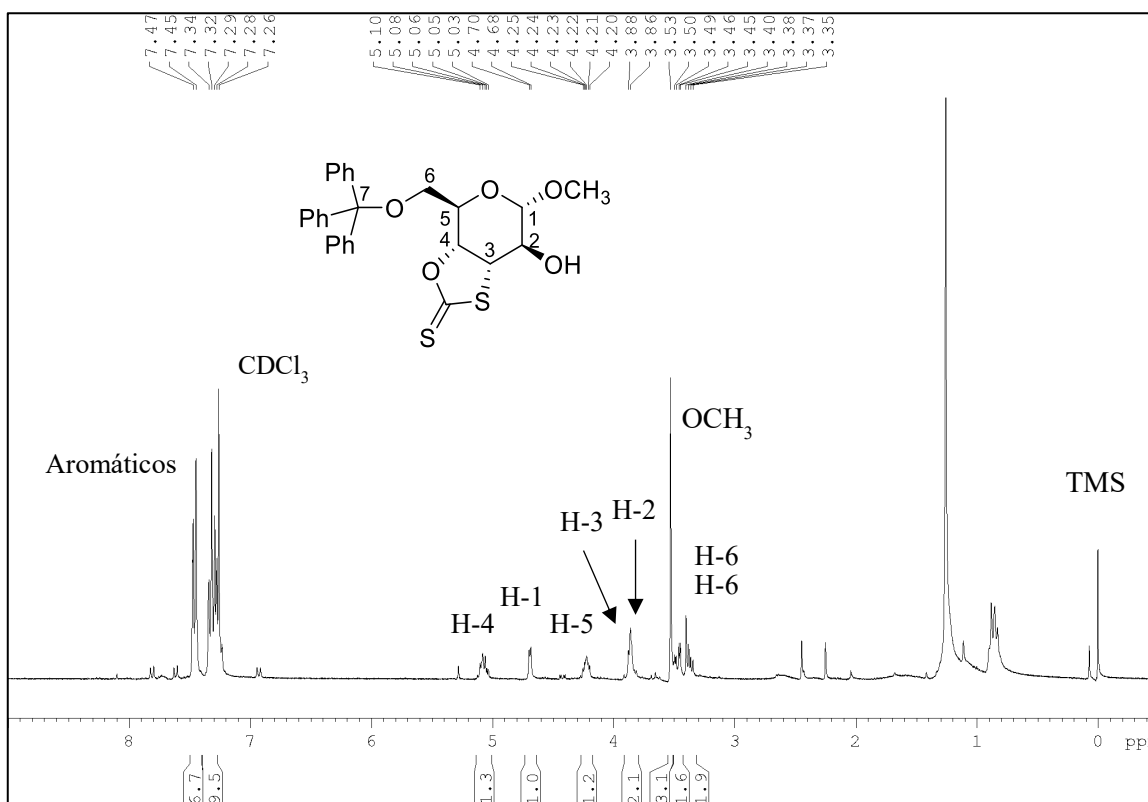


Figura 117

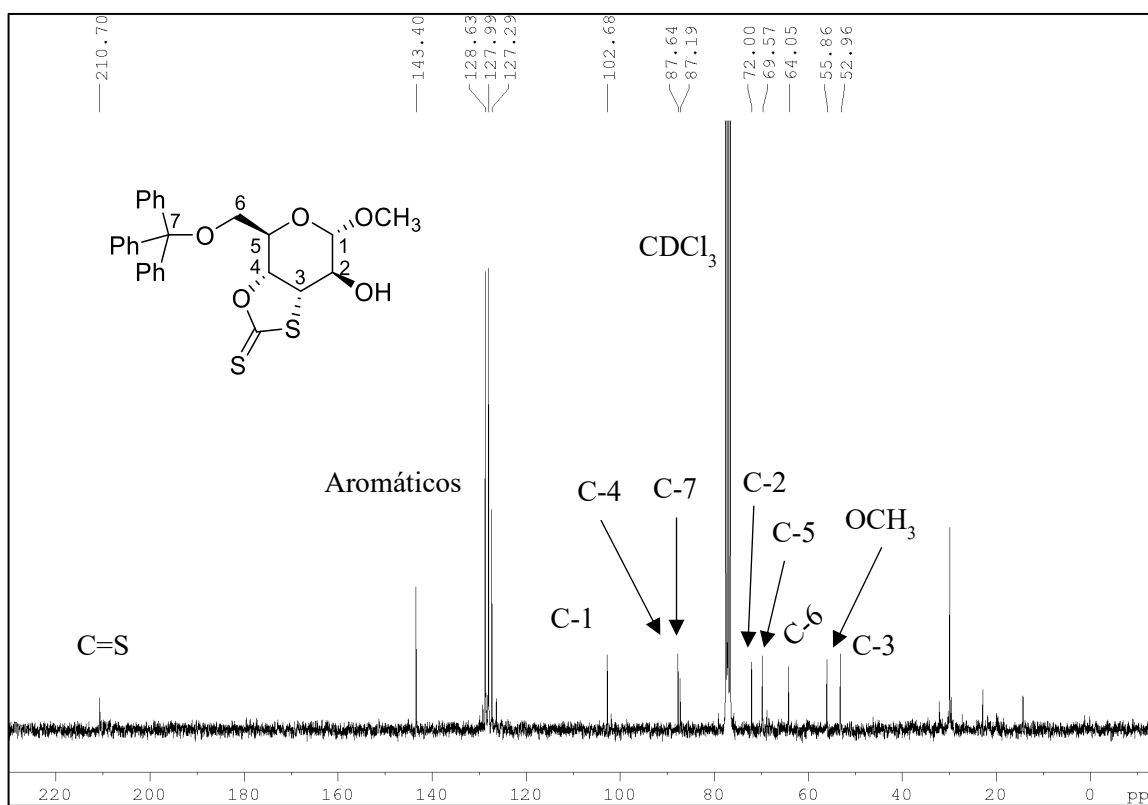
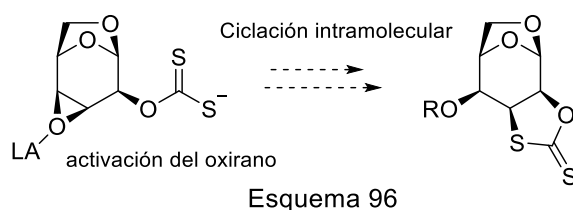


Figura 118

5.3. EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE 43, 44 Y 69

5.3.1. Exploración de la reactividad del xantato 43

Con el compuesto **43**, se evaluaron condiciones de ciclación intramolecular para estudiar la influencia en las configuraciones relativas del grupo xantato y el epóxido. Dada la relación de configuración *cis* entre los grupos, la apertura tipo SN2 *trans* diaxial no es posible, por lo cual se planteó ensayar reacciones de apertura del oxirano catalizadas por ácidos de Lewis y evaluar la asistencia anquimérica del xantato en C-2 (Esquema 96).



En base a lo expuesto anteriormente, se llevaron a cabo una serie de pruebas sintéticas usando ácidos de Lewis oxofílicos. (Tabla 7). En uno solo de los casos (Tabla 7 - Entrada 3) pudo aislarse el compuesto de ciclación sin embargo los resultados no fueron reproducibles. Los restantes intentos no condujeron a formación de producto de reordenamiento y/o ciclación alguno.

Entrada	Tratamiento	Resultado
1	Resina Amberlyst 120, AcOH, Reflujo	Formación varios productos visibles por CCD, no pudo recuperarse ninguno por purificación en columna cromatográfica.
2	LiClO ₄ 10% mol, DMSO, 120 °C ²⁶⁹	Se recuperó material de partida, aun repitiendo la reacción con 5M LiClO ₄ y más temperatura.
3	TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -15 °C ²⁷⁰	Se observa formación de varios productos por CCD. Al purificar por columna cromatográfica se recuperó por única vez el compuesto de ciclación 72 . Sin embargo, éste resulta ser un subproducto de la reacción dado su bajo rendimiento y reproducibilidad.
4	Al(CH ₃) ₃ , CH ₂ Cl ₂ ²²⁰	Se recuperó el material de partida.
5	BF ₃ Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ²⁷¹	Se observó descomposición del material de partida por CCD.

Entrada	Tratamiento	Resultados
6	Ce(OTf) ₄ , CH ₃ CN ²⁷²	Formación varios productos visibles por CCD, no pudo recuperarse ninguno por purificación en columna cromatográfica.
7	(CH ₃ O) ₃ B, CH ₃ CN ²⁷³	Se recuperó el material de partida.
8	Sc(OTf) ₃ , THF, -20 °C ²⁷⁴	Formación varios productos visibles por CCD, no pudo recuperarse ninguno por purificación en columna cromatográfica.

Tabla 7

Las pruebas realizadas condujeron a recuperación de material de partida (Tabla 7- Entradas 2, 4 y 7), o descomposición (entradas 1,5, 6 y 8). Solamente cuando se empleó como catalizador triflato de trimetilsililo (Tabla 7- Entrada 3) se aisló en muy bajo rendimiento el producto **72**; sin embargo, las condiciones de reacción no pudieron ser optimizadas ni fueron reproducibles. Sería dable suponer que en este caso, la activación del epóxido por coordinación con el ácido de Lewis y trazas de humedad, generaron un diol trans y que posteriormente el hidroxilo unido a C-3 generó el sistema cíclico a través de un mecanismo de transesterificación en medio ácido.

En el espectro de RMN ¹H de **72** (Figura 119) se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo xantato (2,60 ppm) unido a carbono C-2 y un apantallamiento del protón H-2 desplazándose a campos más altos (4,90-4,93 ppm). También se evidencia el corrimiento del protón H-4 a campos más bajos (5,16 ppm) por la formación de un grupo hidroxilo en dicha posición. La presencia de este grupo funcional se corroboró por espectro IR, donde se observó la aparición de una banda intensa a 2922 cm⁻¹. La estereoquímica de carbono C-4 se determinó por experimentos ENO, observándose efecto entre el protón H-4 y uno de los protones H-6. El protón H-3 también sufre un corrimiento respecto el material de partida ($\Delta\delta$ 1,08 ppm), moviéndose a campos más bajos. Si bien el carbono C-3 sigue unido a un átomo de oxígeno, ahora se encuentra formando el sistema tionocarbonilo y no el anillo oxirano.

En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 120) se evidencia principalmente la desaparición de la señal para el grupo metilo de xantato (19,4 ppm) y una señal para el grupo tiocarbonilo con desplazamiento de 188,2 ppm, corriéndose a campos más altos que el tiocarbonilo perteneciente al grupo xantato (216,3 ppm).

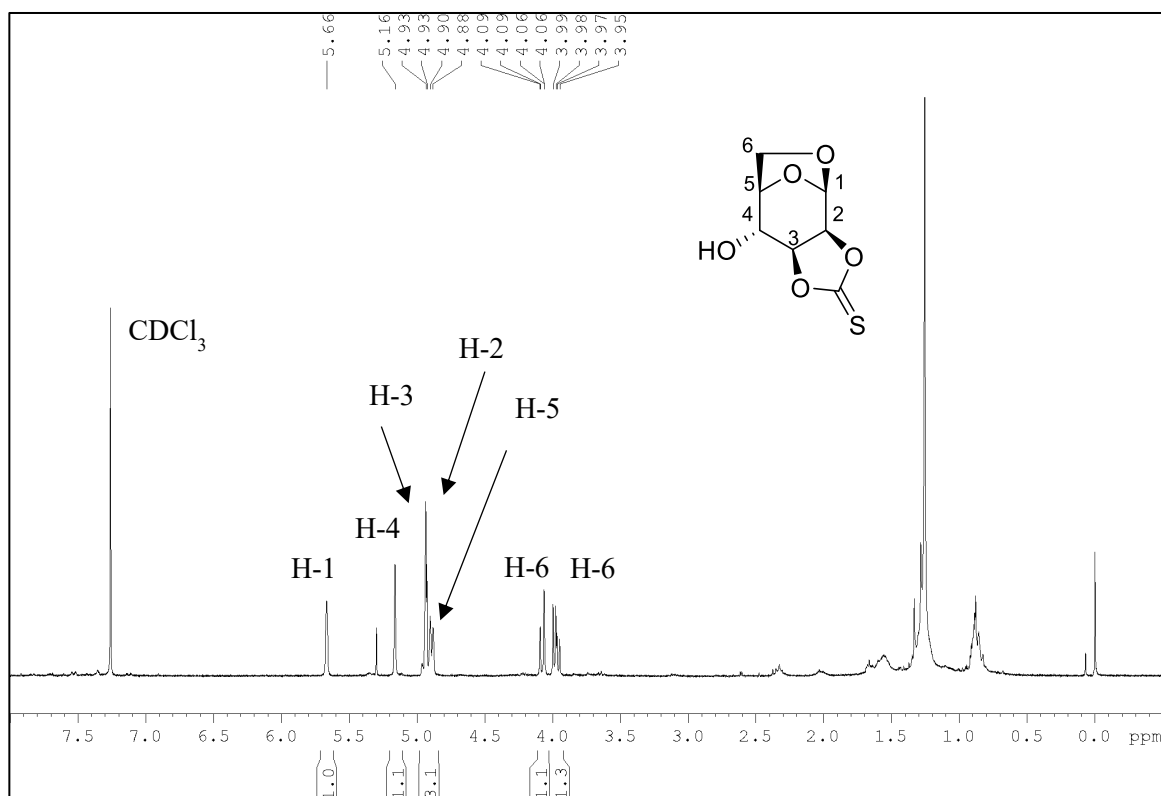


Figura 119

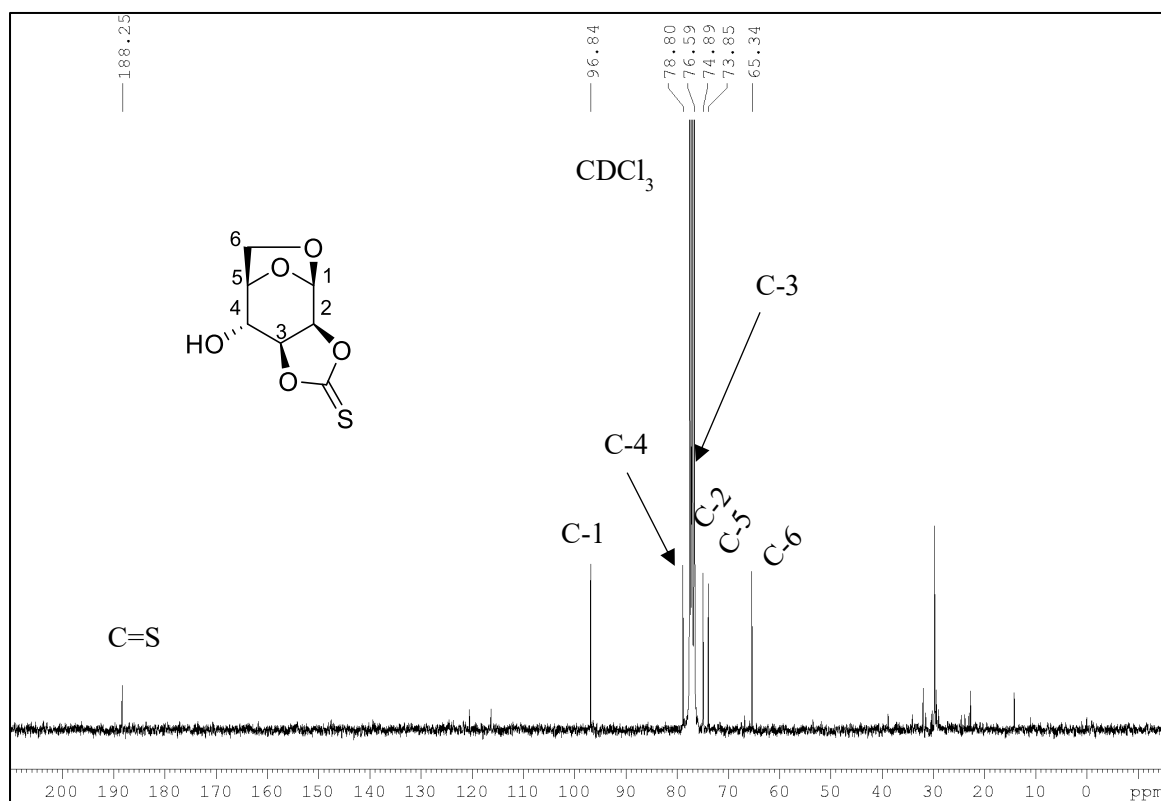


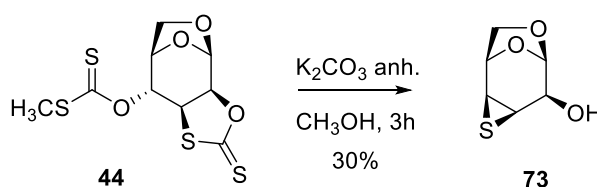
Figura 120

5.3.2. Exploración de la reactividad del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona **44**.

Síntesis de Episulfuros

Los episulfuros, también llamados tiiranos, se han estudiado ampliamente y su importancia se debe a su reactividad que los convierte en precursores adecuados para una variedad de transformaciones químicas.²⁷⁵⁻²⁷⁷ En particular, los oxiranos y tiiranos derivados de carbohidratos se han aplicado ampliamente a la síntesis de oligosacáridos y otros glicomiméticos.^{191,278,279} Entre estas aplicaciones, han sido utilizados en la síntesis de estructuras de carbohidratos más complejas a través de una reacción de apertura de anillo con varios nucleófilos, la capacidad de sufrir procesos de oxidación o reducción en el átomo de azufre y reacciones térmicas o fotoquímicas.^{280,281}

Al evaluar la reactividad del sistema **44** frente a condiciones hidrolíticas, utilizando K_2CO_3 anhidro en CH_3OH ,¹⁸⁷ se observó luego de 3 horas de reacción la formación de un único producto, el episulfuro **73** con bajo rendimiento (Esquema 98).



Esquema 98

Comparando el espectro de RMN 1H **73** (Figura 121) espectro del material de partida, se observa la desaparición de la señal correspondiente al metilo del grupo xantato de C-3. A su vez, se observa un corrimiento de la señal correspondiente al protón H-3 (3,35 ppm), ya que si bien C-3 continúa unido a un átomo de azufre, se produce un notable efecto de apantallamiento del mismo al pasar a formar parte del anillo tiirano. El mismo efecto de apantallamiento se observa en los H-2 y H-4 respecto del compuesto **44**, encontrándose a 4,12 y 3,81 ppm respectivamente.

El espectro de RMN ^{13}C (Figura 122) se destaca la desaparición de las dos señales de los carbonos pertenecientes a los grupos tiocarbonilo. Los desplazamientos químicos más afectados por el cambio de grupo funcional son el C-2 y C-4 observándose a 66,5 ($\Delta\delta$ 16,9 ppm) y 35,4 ($\Delta\delta$ 41,6 ppm) ppm respectivamente. El C-3 sufre un efecto de apantallamiento menos marcado apareciendo a 42,6 ppm ($\Delta\delta$ 5,7 ppm). En el espectro de IR se observa la aparición de una banda ancha característica para grupo hidroxilo (3456 cm^{-1}).

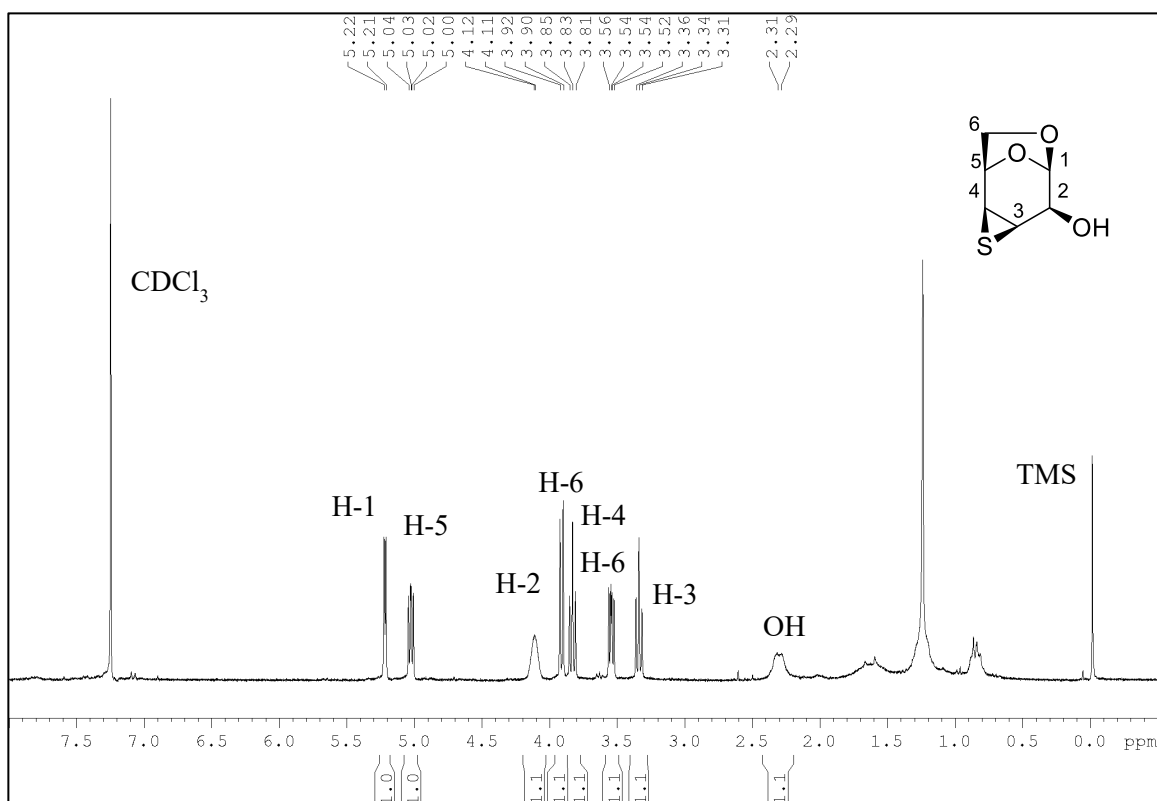


Figura 121

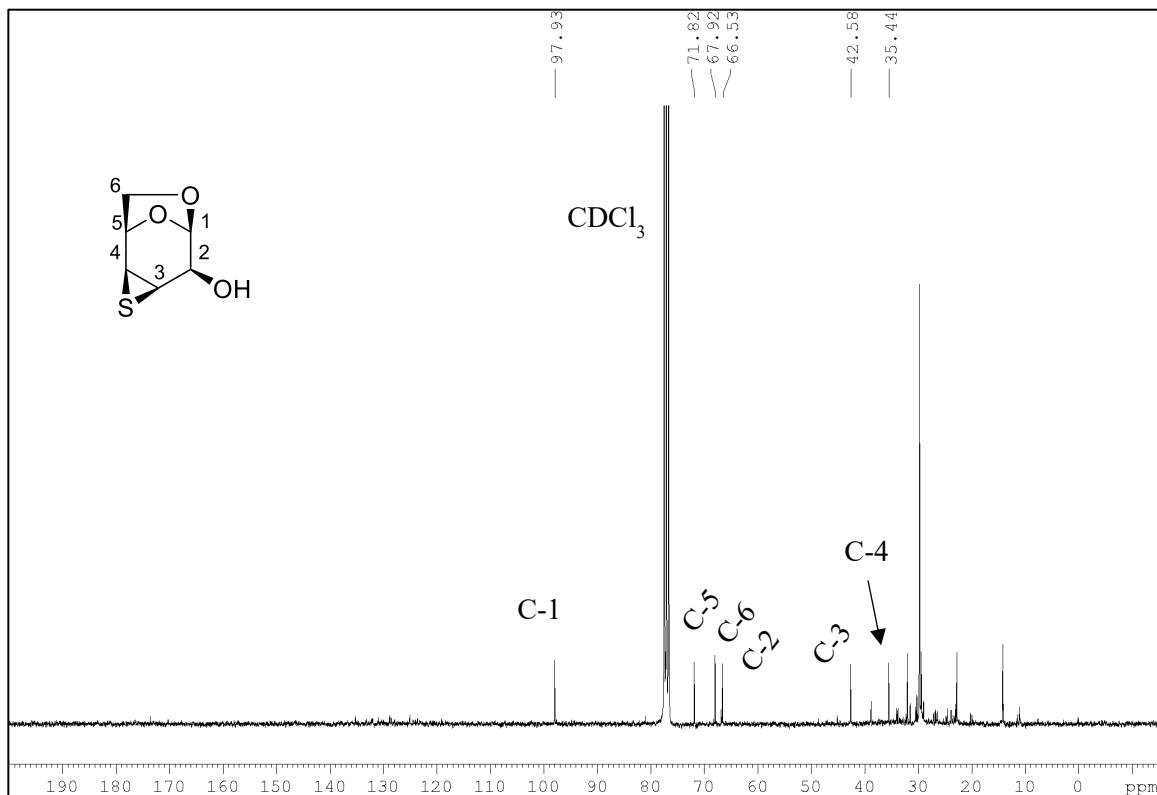
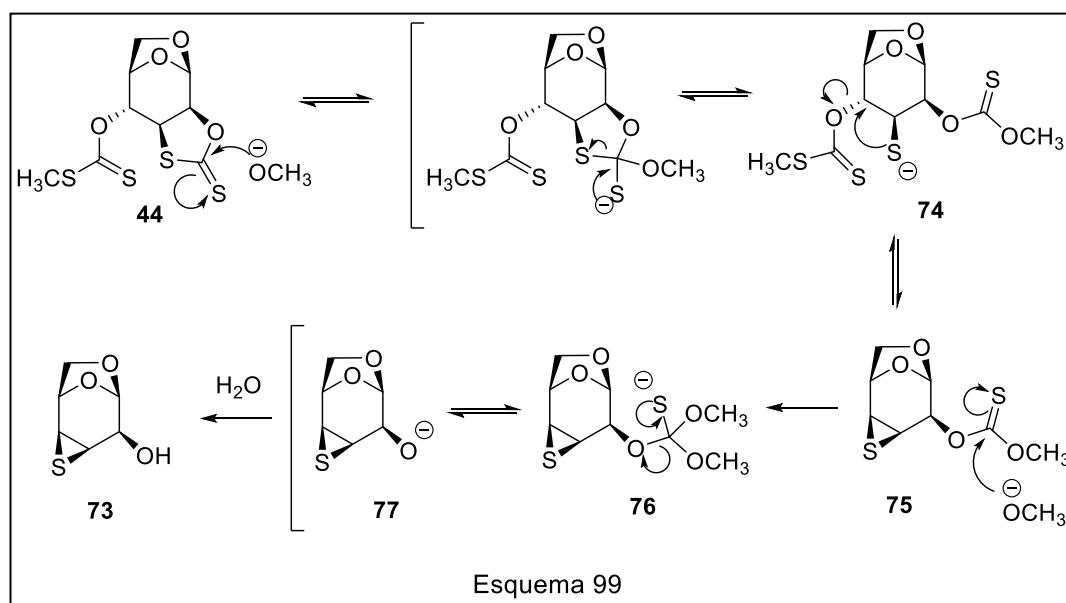


Figura 122

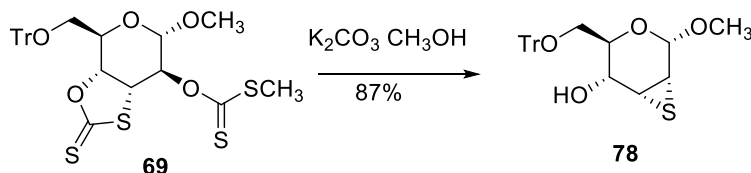
En concordancia al mecanismo propuesto por el grupo de Uenishi,^{235,236} para la formación de anillos episulfuro por tratamiento hidrolítico básico de xantatos, la formación del anillo tiirano en nuestro ejemplo podría explicarse como otra reacción en tándem (Esquema 99). La hidrólisis básica comenzaría con el ataque nucleófilo del anión metóxido (formado *in situ* en el medio de reacción) preferentemente sobre el grupo tiocarbonilo cíclico generándose el anión tiolato **74**. Este anión es axial y *antiperiplanar* al grupo xantato adyacente en C-4, que favorece un desplazamiento tipo S_N2 intramolecular, el concomitante cierre del anillo episulfuro y la generación del intermedio **75**. El tiocarbonato de **76** sufre un nuevo proceso de hidrólisis básica dando lugar a la formación del anión **77**. El tratamiento acuoso de la reacción permite obtener el compuesto neutro **73** que presenta un grupo hidroxilo en C-2 y un episulfuro en C-3 y C-4. La importancia sintética y estructural de sistemas carbonados como el episulfuro **73**, es la posibilidad de ser empleados como factibles donores de glicosilo en reacciones de glicosidación.¹⁹³



5.3.3. Exploración de la reactividad del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona **69**. Síntesis de Episulfuros

La misma propuesta mecanístico planteada para el compuesto **44**, sería aplicable al xantato **69**, que cumple con la relación de configuración entre los grupos funcionales involucrados. En base a este supuesto, decidimos tratar **69** frente a condiciones hidrolíticas, con K_2CO_3 en CH_3OH . Del mismo modo que al evaluar el compuesto **44** derivado de levoglucosenona (**1**), se observa la formación del episulfuro análogo **78** como único producto (Esquema 100). Suponemos que la diferencia en los

rendimientos observados entre los episulfuros **73** (30%) y **78** (87%) puede ser una consecuencia de la tensión del anillo en cada precursor, sin embargo, en ningún caso se observaron tioles libres.



Esquema 100

En comparación con el espectro de RMN ^1H del material de partida, en primer lugar se evidencia la desaparición de la señal correspondiente al metilo del grupo xantato de C-2 (Figura 123). La hidrólisis de este grupo produce un desplazamiento de la señal del protón H-2 hacia campos más altos (3,65 ppm). A su vez, se observa corrimiento similar para la señal del protón H-3 con un desplazamiento de 3,56 ppm, ya que si bien el C-3 continúa unido a un átomo de oxígeno ahora se encuentra formando parte del anillo tiirano. Por otro lado, se evidencia la aparición de la señal para el grupo hidroxilo en C-4 con un desplazamiento de 1,68 ppm. En concordancia, el protón H-4 sufre un apantallamiento moviéndose a campos más altos (4,10 ppm).

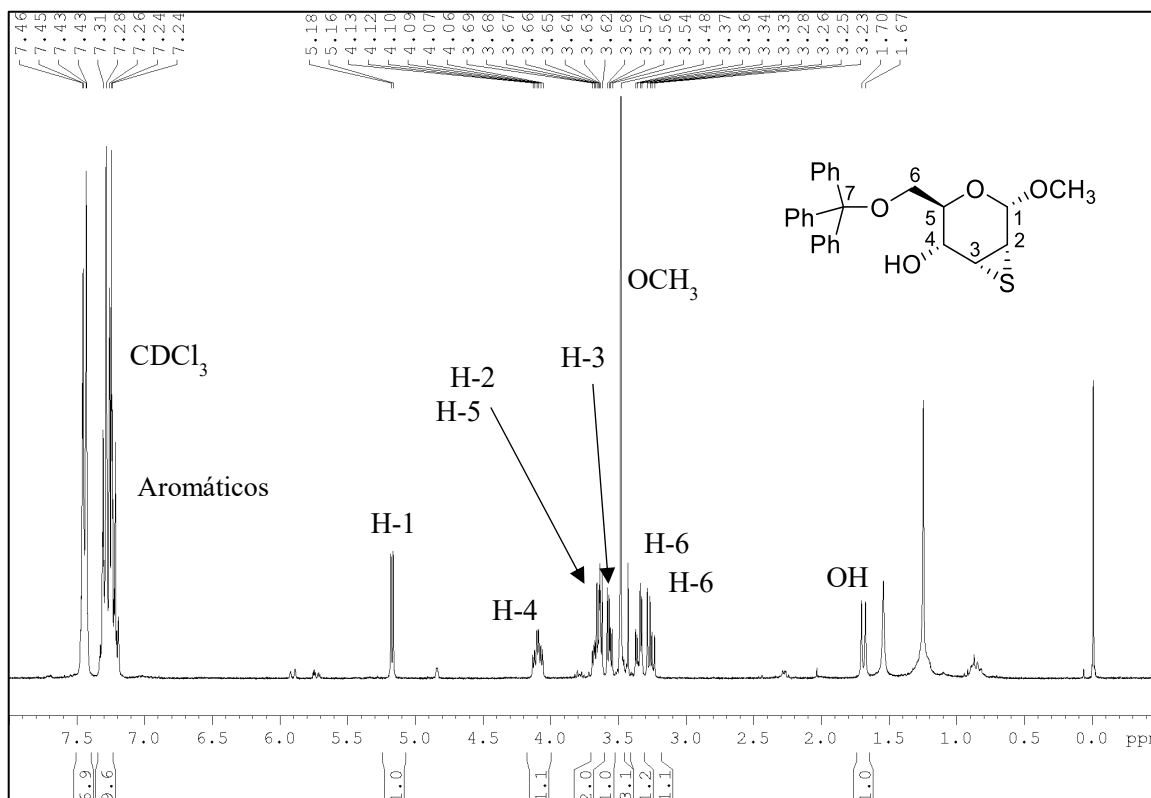


Figura 123

El espectro de RMN ^{13}C (Figura 124) evidencia la desaparición de las dos señales asignadas a los grupos tiocarbonilo. Con respecto a las demás señales, se observa un corrimiento de los carbonos C-2, C-3 y C-4 a campos más altos (40,0 ppm, 40,8 ppm y 66,4 ppm, respectivamente) en concordancia con la hidrólisis del grupo xantato y del anillo 1,3-oxatolano-2-tiona.

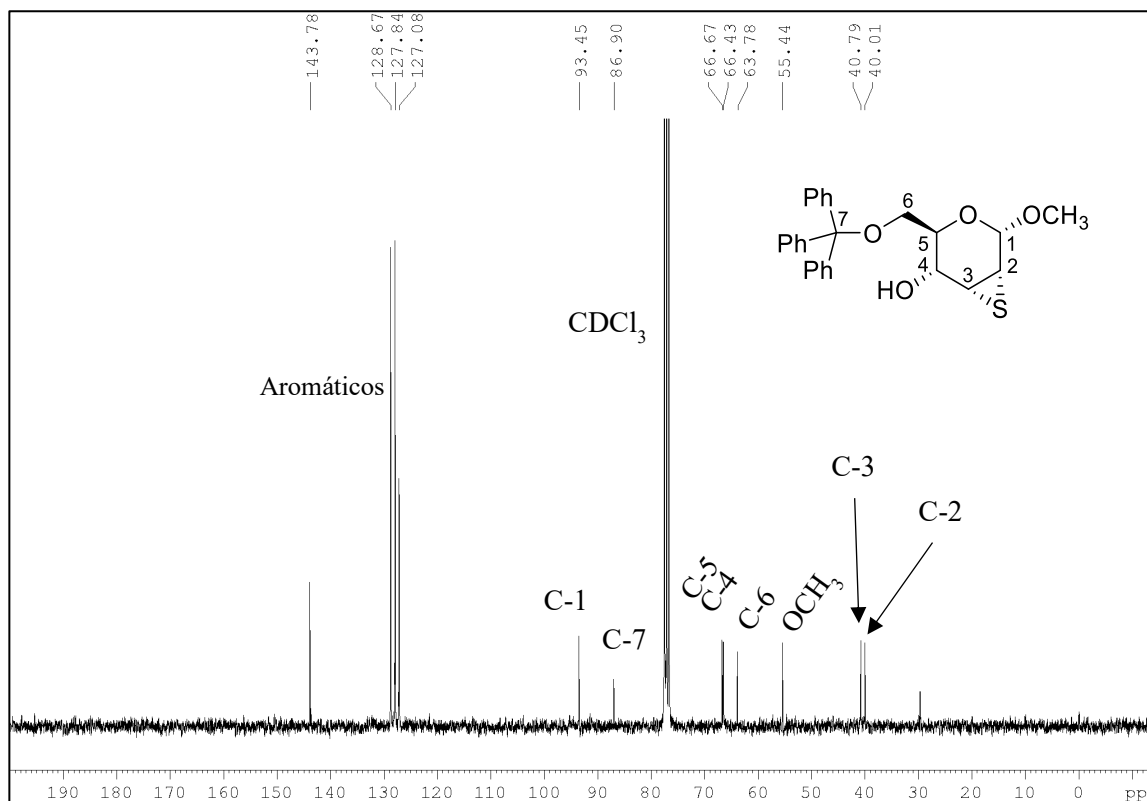


Figura 124

Nuevamente, por experimentos ENO determinamos la configuración del estereocentro de carbono C-4 y la orientación del anillo tiirano. Se observó efecto ENO entre el protón H-4 y uno de los protones H-6, corroborándose que el grupo hidroxilo se encuentra en la cara α de la molécula. Por otro lado se evidenció una señal entre los protones H-1 y H-3, confirmando que el episulfuro también presenta dicha orientación.

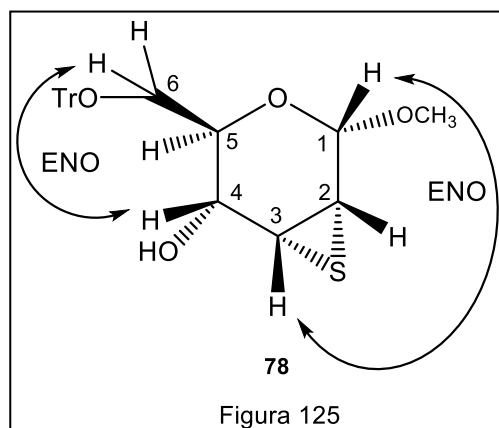
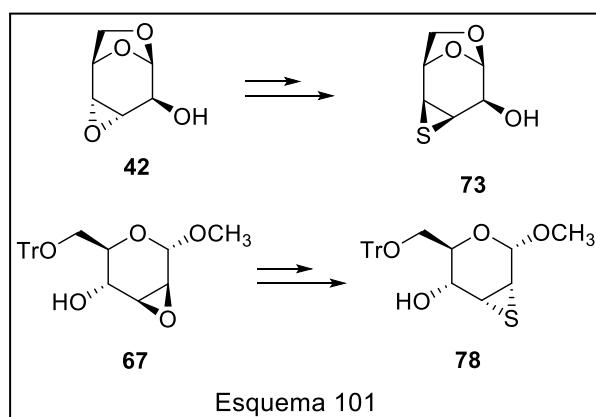


Figura 125

En base a estos resultados, se observa que los epoxi alcoholes iniciales **42** y **67**, derivados levoglucosenona y metil α -D-glucopiranosido respectivamente, se convirtieron en tiirano alcoholes (**73** y **78**) dentro de un sistema cíclico rígido, con inversión de la configuración en el heterociclo de tres miembros. Debido al papel que desempeñan los tioderivados en muchos procesos bioquímicos, este tipo de episulfuros se convierten en bloques de construcción atractivos para la síntesis de oligosacáridos con actividades biológicas potenciales.²⁸²



5.4. CONCLUSIONES

Se implementó una alternativa sintética para obtener tiocarbonatos de diferente configuración a partir de los epóxidos (**41** y **42**) derivados del alcohol alílico **2**. Bajo esas condiciones de reacción, se obtuvo el compuesto **44**, que si bien no es el producto deseado presenta el tipo de xantato cíclico buscado para evaluar condiciones hidrolíticas y obtener tioazúcares. Luego de haber analizado el posible mecanismo de reacción para la conversión de **42** a **44**, se logró optimizar la preparación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona **44** mediante agregado secuencial de los reactivos.

A su vez, se llevaron adelante diversos tratamientos utilizando **44** como material de partida. Por un lado, se lo trató con peróxido de lauroilo para producir la eliminación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona, sin lograr la obtención del producto esperado, pudiéndose suponer que la presencia de más de un grupo xantato podría estar afectando el curso de la reacción de eliminación deseada. Por otro lado, al tratarlo frente a condiciones hidrolíticas, se logró la formación del episulfuro **73** enantioméricamente puro, precursor adecuado para ser usado en reacciones de glicosidación.

Dado los resultados alcanzados con **44**, el epóxido **41** también fue evaluado en condiciones de formación de xantato dando lugar al compuesto no reordenado **43** como único producto. De esta manera, pudimos inferir que la formación del sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona depende exclusivamente de la configuración *anti* entre el grupo hidroxilo en C-2 y el grupo epóxido adyacente en el material de partida.

Con el compuesto **43** se evaluaron condiciones de ciclación intramolecular catalizada por ácidos de Lewis que nos permitieran estudiar la influencia de las configuraciones relativas de los grupos xantato y el epóxido. Si bien en uno de los ensayos logró obtenerse el producto de ciclación deseado, los resultados no fueron reproducibles y no pudo lograrse la optimización de los mismos durante el presente trabajo de Tesis.

Considerando los resultados obtenidos con el alcohol **2**, se sintetizó el alcohol alílico de configuración α (**51**) mediante una reacción de Mitsunobu seguida de una etapa de hidrólisis, la cual fue optimizada para lograr el mejor rendimiento y minimizando la formación de productos secundarios.

A partir de **51** se obtuvo como único producto el epóxido de configuración α (**53**) el cual sometido a condiciones de formación de xantato, generó el compuesto **62**. Este compuesto es análogo al xantato **43** presentando configuraciones relativas *syn* del grupo hidroxilo y epóxido.

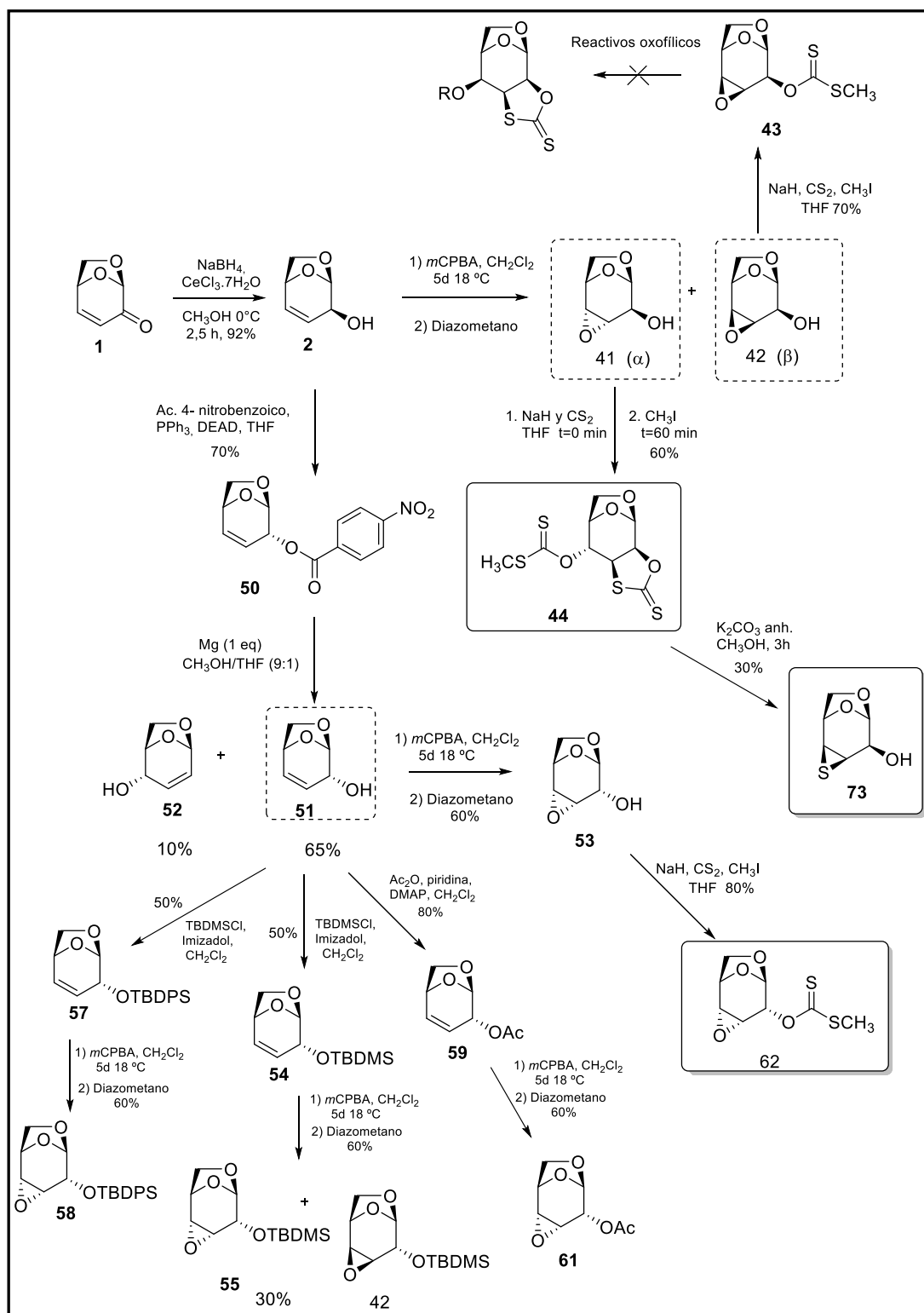
Se evaluaron otras alternativas sintéticas para obtener el epóxido de configuración β derivado de **51**, mediante la utilización de diversos grupos protectores

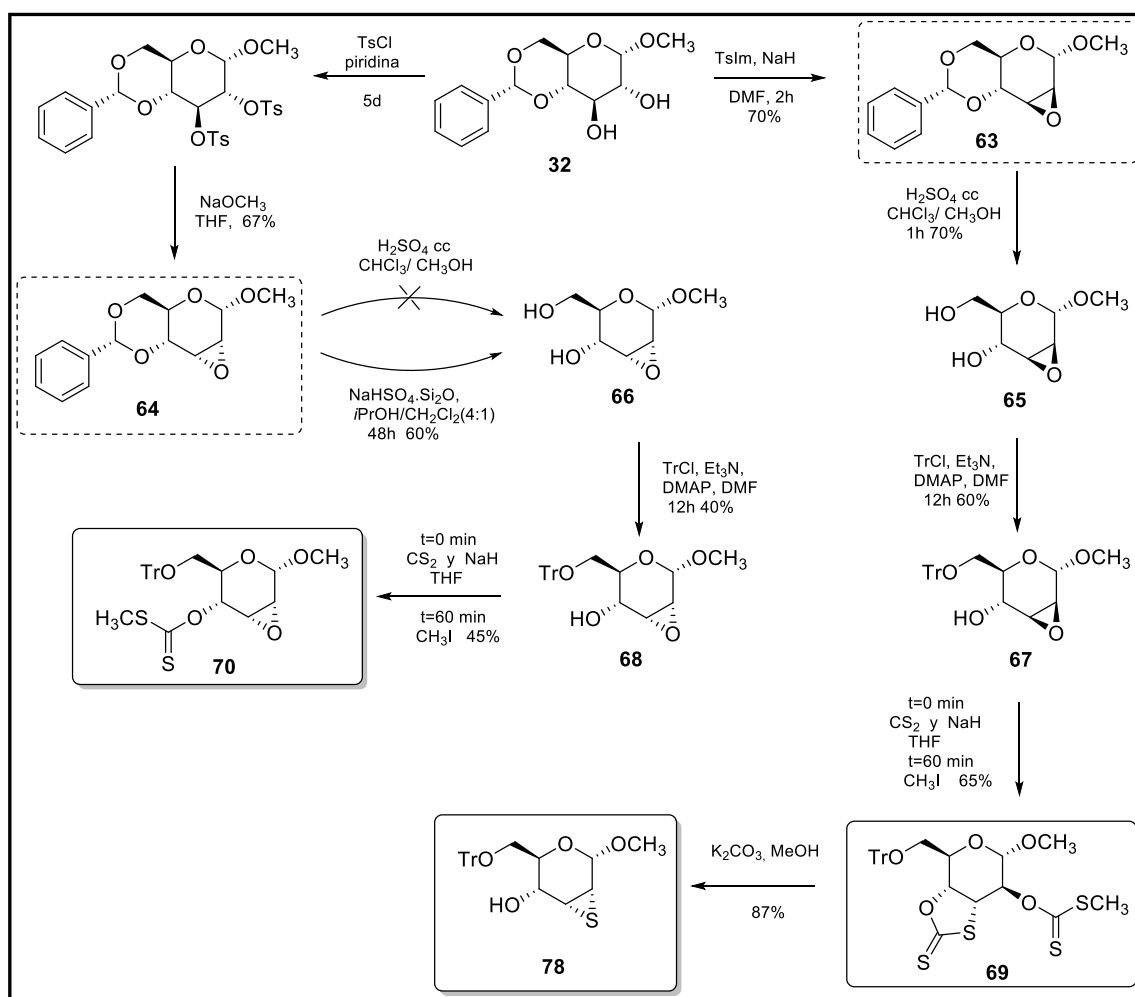
del grupo hidroxilo en C-2. Se observó que ni el impedimento estérico ni el efecto electrónico modificaron la selectividad de la reacción de epoxidación siendo en todos los casos predominante el efecto del puente 1,6-anhidro presente con un efecto sinérgico del grupo hidroxilo de configuración α .

En base a los resultados obtenidos con esta ruta sintética derivada de **1**, planteamos utilizar metil α -D-glucopiranosido como carbohidrato alternativo. Partiendo del derivado protegido **32**, se obtuvieron los epóxidos correspondientes, a partir de los cuales se evaluó el comportamiento de los mismos al sintetizar los xantatos correspondientes. Se observó que, de manera análoga a los epóxidos derivados de **1**, el tipo de producto que se forma depende de las configuraciones relativas de los grupos xantato y epóxido en el material de partida. Siguiendo el mismo protocolo, a partir del xantato cíclico **69** se logró la síntesis del episulfuro **78**, análogo a **73**, como único producto.

En resumen, se describe una síntesis simple y eficiente de episulfuros de azúcares mediante un proceso nuevo y estereocontrolado que implica derivados de xantatos como intermediarios clave. El éxito de esta estrategia para obtener episulfuros está estrictamente restringido por las configuraciones relativas de las funcionalidades hidroxilo y epóxido, solo siendo posible la preparación de estos productos cuando la relación estereoquímica entre ambos es *anti*. Esta hipótesis se confirmó observando la ausencia de formación de xantatos cíclicos a partir de los epóxidos **41**, **51** y **68**. Los episulfuros enantioméricamente puros obtenidos son nuevos e importantes materiales de partida en reacciones de glicosilación para preparar oligosacáridos con actividades biológicas potenciales.²⁸⁴

Esquemas de Reacciones y secuencias sintéticas – Capítulo V







Conclusiones Finales

En la presente tesis se desarrollaron diferentes estrategias sintéticas a través de la metodología de amplificación quiral, utilizando levoglucosenona como materia prima, la cual se obtiene a través de la pirólisis de biomasa. De esta manera, se lograron diversos compuestos enantioméricamente puros sin necesidad de catalizadores y auxiliares quirales, facilitando las purificaciones de los crudos de reacción y sin pérdidas en los rendimientos gracias a la inexistencia de mezclas racémicas.

En el *CAPÍTULO III*, con el fin de explorar la ruta sintética hacia *Herbarumin I*, se ensayaron diversas condiciones de reacción y se probó una estrategia sintética alternativa partiendo de los derivados sililados del alcohol alílico **2**, para la obtención del producto di-O-para metoxi bencilado a partir de **4**. En ninguno de los casos ensayados se logró la síntesis del producto buscado. Sin embargo, se obtuvieron una serie de compuestos con potencial interés sintético, entre ellos el sistema bicíclico **12**. La apertura del anillo del sistema 1,3- oxatolano-2-tiona **12** dio lugar al derivado iodado **16**, el cual se utilizó como material de partida para realizar reacciones de glicosidación. Se observó que las condiciones evaluadas si bien son útiles para compuestos azufrados tipo xantatos o tioésteres, no serían adecuadas para la funcionalidad azufrada del compuesto **16**.

En el *CAPÍTULO IV*, se logró diseñar un protocolo eficiente para la síntesis de 3-tio-manósidos a partir de levoglucosenona, que presenta al xantato dihidroxilado **4**, previamente sintetizado, como intermediario clave. El intercambio xantato-tiocarbonato en condiciones ácidas fue el paso clave para la generación del nuevo enlace C-S. El producto se obtuvo enantiospecíficamente con muy buen rendimiento global.

Finalmente, en el *CAPÍTULO V*, se llevó a cabo la síntesis estereoespecífica de tioazúcares derivados de levoglucosenona mediante un mecanismo en dominó (apertura de epóxido-migración de xantato) para dar lugar a sistemas 1,3-oxatolano-2-tiona, con muy buenos rendimientos. Con el fin de explorar el alcance del mecanismo planteado hacia la síntesis de ditiocarbonatos cíclicos, se evaluó metil α -D-glucopiranosido como fuente de materia prima alternativa, ya que presenta preferencias estéricas menos marcadas hacia una de las caras de la molécula respecto levoglucosenona. Los resultados obtenidos corroboran que la formación del sistema 1,3-

oxatolano-2-tiona es definido por la configuración de los materiales de partida, siendo efectivo cuando esta relación es *anti*.

A su vez, los sistemas 1,3-oxatolano-2-tiones se sometieron posteriormente a una segunda reacción en tándem que proporcionó los correspondientes episulfuros.

En conclusión, se sintetizaron y obtuvieron compuestos que sirvieron como materiales de partida para explorar nuevas rutas sintéticas, que permitieron obtener nuevos productos con potenciales aplicaciones en síntesis orgánica. Así mismo, los tioazúcares obtenidos resultan bloques de construcción útiles para la síntesis de tiooligosacáridos con potenciales propiedades biológicas.



1. MATERIALES Y MÉTODOS.

1.1. Condiciones generales.

Las reacciones de pirólisis de celulosa por calentamiento convencional fueron efectuadas en un horno especialmente construido que cuenta con un controlador de temperatura y un sistema de vacío con trompa de agua.

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o de argón de alta pureza y se controlaron por CCD. Los solventes y reactivos se transfirieron con jeringa o cánula con presión de nitrógeno seco o de argón de alta pureza. Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio.

Las reacciones realizadas a altas temperaturas y a reflujo se realizaron empleando baños de silicona mediante calentamiento con planchas calefactoras. Las reacciones a reflujo se refrigeraron por circulación de agua.

Los criterios de pureza para las muestras fueron: la aparición de una única mancha en CCD al desarrollarlas en diversos sistemas solventes, el rango de punto de fusión para el caso de compuestos cristalinos y RMN ^1H .

1.2. Equipamiento para la obtención de datos físicos.

- ✓ Los *puntos de fusión* fueron determinados en un microscopio con platina calefactora marca Ernst Leitz Wetzlar modelo 350 y no han sido corregidos.
- ✓ Los *poderes rotatorios* $[\alpha]_D$ fueron determinados a la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) empleando un fotopolarímetro electrónico marca Jasco modelo DIP-1000. Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CHCl_3 o CH_2Cl_2 , utilizando celdas de 100 mm. Los valores de poder rotatorio se informaron precedidos del signo y luego, entre paréntesis, la concentración de la muestra en g/100 mL y el solvente utilizado.
- ✓ Los *espectros de infrarrojo* (IR) fueron registrados en un espectrofotómetro marca Shimadzu modelo IRPrestige-21, procesados directamente por transformada de Fourier. Las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de KBr, obtenidas por compresión de una mezcla finamente pulverizada de aproximadamente 1 mg de muestra y 100 mg de KBr. Los aceites se determinaron

formando una fina película soportada entre dos pastillas de NaCl. Se informaron los valores de frecuencia en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas del espectro.

- ✓ Los espectros de RMN fueron registrados en los siguientes espectrómetros:
 - Bruker modelo Avance-300 DPX (300 MHz para RMN ^1H ; 75 MHz para RMN ^{13}C).
 - Bruker modelo Avance-500 III (500 MHz para RMN ^1H ; 125 MHz para RMN ^{13}C).
- ✓ En los espectros de RMN ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano como patrón de referencia interno $[\delta\text{H}(\text{TMS})]=0,00$ ppm. En los espectros de RMN ^{13}C se utilizó la señal del solvente como patrón de referencia interno $[\delta\text{C}(\text{CDCl}_3)] = 76,9$ ppm.
- ✓ Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 , a menos que se indique otro solvente. Los espectros de RMN ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal y su asignación. Los espectros de RMN ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis, su asignación. Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente y las constantes de acoplamientos (J) en hercios. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidades de las señales fueron: s: singlete, d: doblete, t: triplete, sa: singlete ancho, dd: doble doblete, ddd: doble doble doblete, dt: doble triplete y m: multiplete.
- ✓ Los experimentos en dos dimensiones de correlación homonuclear (COSY H-H, inglés: *CORrelation Spectroscopy*) y heteronuclear (HSQC, inglés: *Heteronuclear Single Quantum Coherence* y HMBC, inglés: *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) y los experimentos de Efecto Nuclear Overhauser ENO (Inglés: *nuclear Overhauser effect NOE*) fueron registrados en el espectrómetro marca Bruker modelo Avance-300 DPX.
- ✓ Los espectros de masa de alta resolución fueron registrados en los siguientes espectrómetros de masas:
 - Bruker micrOTOF-Q II equipado con fuente de ionización por electrospray (ESI) (Laboratorio de Espectrometría de Masas del CCT Rosario, CONICET).
 - BRUKER micrOTOF-Q II equipado con fuente de ionización por electrospray (ESI) (Laboratorio de Espectrometría de Masas del UMYMFOR, CONICET).

1.3. Cromatografías.

Las cromatografías en capa delgada (CCD) se realizaron sobre placas comerciales de aluminio recubiertas con sílica gel Merck (60F254) y se desarrollaron con sistemas solventes adecuados a cada muestra. Las manchas se detectaron mediante revelado no destructivo con lámpara de luz ultravioleta (UV) de una longitud de onda de 254 nm y por rociado con solución de *p*-anisaldehído/ ácido acético/ácido sulfúrico/etanol 95% (9,2 mL; 3,75 mL; 12,5 mL; 338,0 mL) con posterior calentamiento. Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60H, eluyendo con cantidades crecientes de acetato de etilo en hexano con ayuda de presión de aire comprimido. La preparación de la siembra se realizó adsorbiendo la muestra sobre sílica gel Merck 60 desde soluciones de AcOEt.

1.4. Reactivos, gases y solventes.

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales analíticamente puros, el manejo y disposición de los mismos se realizó de acuerdo a normas recomendadas tanto por el fabricante como por el proveedor, o lo aconsejado por las buenas prácticas de laboratorio.

El nitrógeno empleado fue secado por pasaje a través de tamices moleculares. Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación.

Los solventes de reacción fueron de calidad "Pro análisis" y en los casos necesarios se sometieron a ulterior purificación tal como se describen a continuación:^{240,283}

- *Acetona anhidra*: destilada sobre CaSO₄ bajo atmósfera de N₂.
- *Acetonitrilo anhidro*: destilado sobre CaH₂ bajo atmósfera de N₂.
- *Diclorometano anhidro*: destilado sobre CaH₂ bajo atmósfera de N₂.
- *Acetato de etilo anhidro*: secado sobre P₂O₅ y destilado bajo atmósfera de N₂.
- *Cloroformo anhidro*: reflujo con P₂O₅ y destilado bajo atmósfera de N₂.
- *Metanol anhidro*: secado sobre Mg/I₂ y destilado bajo atmosfera de N₂.
- *Éter etílico anhidro*: destilado sobre Na (indicador benzofenona) bajo atmosfera de N₂.
- *Piridina anhidra*: secada sobre KOH y destilada bajo atmósfera de N₂.
- *Anhídrido acético*: agitado con P₂O₅, decantado, agitado con K₂CO₃ seco, filtrado y destilado bajo atmosfera de N₂.

Los solventes se conservaron bajo atmósfera de nitrógeno seco en ampollas de Young, las que se manipularon mediante las técnicas de Schlenk.²⁰⁴

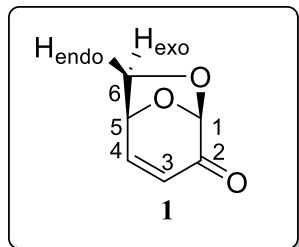
2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN.

Obtención de Levoglucosenona 1.

Tratamiento ácido de celulosa microcristalina.

La celulosa microcristalina fue sometida a un tratamiento ácido previo a la pirólisis, en el cual 120 g de celulosa microcristalina se suspendieron en una solución de 3,2 g de H_3PO_4 (cc) en 600 mL de metanol, y se mantuvo en agitación durante 90 minutos. Los materiales volátiles se removieron en un evaporador rotatorio bajo presión reducida y posteriormente se secó en una estufa de vacío hasta obtener un polvo blanco fino.⁴²

Pirólisis de celulosa tratada.



El proceso de pirólisis se realizó en partidas o batchs, para cada una de ellas se pesaron 12 g de celulosa tratada en una nave de papel de aluminio, para evitar el contacto directo con el vidrio caliente, la misma se introdujo en el tubo de vidrio colocado dentro del horno precalentado a 270 °C y se cerró la llave de vacío ubicada en un extremo del mismo.

El tubo se colocó con una inclinación de 20° para favorecer la remoción del líquido pirolizado, el cual fue recogido en un balón de vidrio colocado a la salida del horno sumergido en un baño de hielo y conectado a una trompa de agua. Cada batch de pirólisis tuvo una duración de 20 minutos, luego se abrió la llave de vacío, se retiró la nave, y se volvió a repetir el procedimiento. Una vez finalizadas las pirólisis se dejó enfriar el sistema, se desarmó el equipo y se lavaron los materiales con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida fue lavada con una solución de $NaHCO_3$ 5% recientemente preparada y luego con agua destilada. Posteriormente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un condensado conteniendo levoglucosenona con aproximadamente un 8% de furfuraldehído. El rendimiento del crudo fue entre 8-10% respecto a la masa de celulosa pirolizada. El crudo obtenido a partir de varias partidas pirolíticas fue posteriormente purificado mediante destilación a

presión reducida, la cual permitió la obtención de levoglucosenona con un rendimiento del 74% y una pureza de 97%, encontrándose furfuraldehído como única impureza remanente.

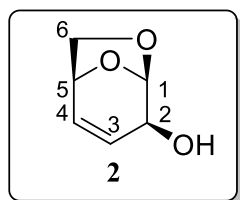
1: Líquido amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (dd, $J_{4-3} = 9,9$ Hz, $J_{4-5} = 4,6$ Hz, 1H, H-4, vinílico); 6,12 (dd, $J_{3-4} = 9,9$ Hz, $J_{3-1} = 1,8$ Hz, 1H, H-3, vinílico); 5,35 (d, $J_{1-3} = 1,8$ Hz, 1H, H-1); 5,02 (dd, $J_{5-4} = 4,6$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,7$ Hz, 1H, H-5); 3,91 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,9$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,7$ Hz, 1H, H-6exo); 3,77 (d, $J_{\text{gem}} = 6,9$ Hz, 1H, H-6endo).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 188,7 (C, C-2), 148,9 (CH, C-4), 126,7 (CH, C-3), 101,5 (CH, C-1), 71,7 (CH, C-5), 66,5 (CH_2 , C-6).

Los datos espectroscópicos del compuesto **1** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.¹⁹⁶

Síntesis alcohol alílico 2.



Una solución de levoglucosenona (5,94 g, 47,13 mmol) en CH_3OH (50 mL), se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo, a los 10 min se agregó $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (17,56 g, 47,13 mmoles), NaBH_4 (1,42 g, 37,70 mmol) y se dejó reaccionando a 0°C. Después de 2,5 hs la reacción se completó, observándose la desaparición de **1** por

CCD. Se agregó HCl 0,1 N hasta alcanzar pH neutro y luego se diluyó con H_2O destilada (5 mL). Se realizaron tres extracciones con AcOEt (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró en rotavapor a presión reducida. A modo de purificación se filtró el crudo de reacción a través de una columna con poca cantidad de sílica-gel usando como solvente AcOEt (100 mL). De esta manera se obtuvo **2** (5,59 g, 43,60 mmol) con un 92% de rendimiento, sin necesidad de realizar cromatografía en columna.

2: Sólido cristalino blanco.

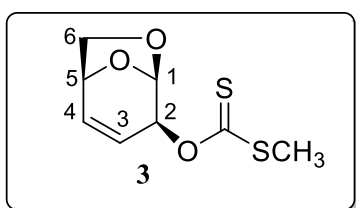
RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,12 (dd, $J_{4,3} = 9,8$ Hz, $J_{4,5} = 4,3$ Hz, 1H, H-4), 5,70 (ddd, $J_{3,4} = 9,8$ Hz, $J_{3,2} = 2,4$ Hz, $J_{3,1} = 2,2$ Hz, 1H, H-3), 5,51 (dd, $J_{1,2} = 2,7$ Hz, $J_{1,3} = 2,2$ Hz, 1H, H-1), 4,66 (dd, $J_{5,4} = 4,3$ Hz, $J_{5,6\text{exo}} = 4,2$ Hz, 1H, H-5), 4,33 (s, 1H, H-2), 3,84 (d, $J_{\text{gem}} =$

6,6 Hz, 1H, H-6*endo*), 3,75 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, $J_{6\text{exo},5} = 4,2$ Hz, 1H, H-6*exo*), 2,08 (d, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 130,6 (C-4), 129,0 (C-3), 101,1 (C-1), 71,1 (C-2), 70,5 (C-6), 68,6 (C-5).

Los datos espectroscópicos del compuesto **2** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.¹⁹⁶

Síntesis xantato alílico 3.



Una muestra del compuesto **2** (1,26 g, 9,84 mmol) disuelta en THF anhidro (10 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (0,86 g, 19,70 mmol) en THF anhidro (40 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS_2 (1,5 mL, 24,6 mmol) y por último ICH_3 (2,1 mL, 34,5 mmol). Luego de 3 h, se agregó una solución saturada de NH_4Cl (2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – AcOEt) obteniéndose **3** (2 g, 9,2 mmol) con un rendimiento del 94%.

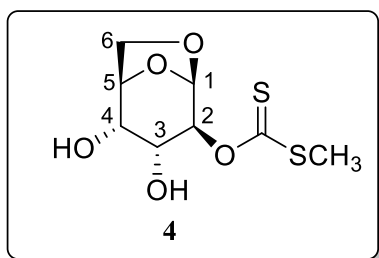
3: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,36 (s, 1H, H-2), 6,27 (dd, $J_{4-3} = 9,8$ Hz, $J_{4-5} = 4,1$ Hz, 1H, H-4), 5,79 (s, 1H, H-1), 5,76 (d, $J_{3-4} = 9,8$ Hz, 1H, H-3), 4,73 (dd, $J_{5-4} = 4,3$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,1$ Hz, 1H, H-5), 4,02 (d, $J_{\text{gem}} = 6,4$ Hz, 1H, H-6*endo*), 3,82 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,4$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,3$ Hz, 1H, H-6*exo*), 2,59 (3H, s, SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 215,8 ($\text{C}=\text{S}$), 133,2 (CH, C-4), 123,8 (CH, C-3), 98,3 (CH, C-1), 79,3 (CH C-2), 71,3 (CH C-5), 71,1 (CH_2 , C-6), 19,1 (SCH_3).

Los datos espectroscópicos del compuesto **3** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.^{95,196}

Síntesis xantato dihidroxilado 4.



El compuesto **3** (795 mg, 3,64 mmol) se disolvió en acetona destilada (21,4 mL) y H₂O (4,3 mL), se agregó NMO (853 mg, 7,28 mmol) y por último una solución de OsO₄ en t-BuOH (9,20 mg, 0,04 mmol), (soluc. 11,70 mg/mL), dejándose con agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se llevó a 0°C con un baño de hielo, se agregó lentamente Na₂SO₄ anhidro (10 g) y se dejó agitando por 10 min. Se filtró a través de un embudo de placa sinterizada con poca cantidad sílica-gel usando como solvente AcOEt (100 mL). Se evaporó el solvente en un evaporador rotavapor a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **4** (861 mg, 3,42 mmol) con un rendimiento del 94%.

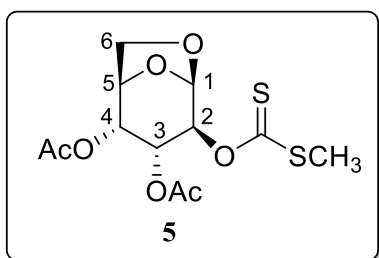
4: Sólido cristalino blanco.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ: 5,63 (dd, J_{2-3} = 8,3 Hz, J_{2-1} = 1,7 Hz, 1H, H-2), 5,60 (d, J_{1-2} = 1,7 Hz, 1H, H-1), 4,72 (ddd, $J_{5-6\text{exo}}$ = 5,1 Hz, J_{5-4} = 1,9 Hz, $J_{5-6\text{endo}}$ = 1,6 Hz, 1H, H-5), 4,09 (s, 1H, H-3), 4,00 (s, 1H, H-4), 3,86 (dd, J_{gem} = 8,1 Hz, $J_{6\text{exo}-5}$ = 5,1 Hz, 1H, H-6_{exo}), 3,81 (dd, J_{gem} = 8,1 Hz, $J_{6\text{endo}-5}$ = 1,6 Hz, 1H, H-6_{endo}), 2,78 (d, 1H, OH), 2,63 (d, 1H, OH), 2,60 (s, 3H, SCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ: 217,0 (C=SSCH₃), 98,3 (CH, C-1), 83,2 (CH, C-2), 76,2 (CH, C-5), 70,5 (CH, C-3), 67,9 (CH, C-4), 65,5 (CH₂, C-6), 19,3 (SCH₃).

Los datos espectroscópicos del compuesto **4** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.^{95,196}

Síntesis xantato diacetilado 5.



El compuesto **4** (474 mg; 1,88 mmol) se disolvió en piridina (4 mL) y CH₂Cl₂ anhidro (8 mL). Se adicionó Ac₂O (1,8 mL; 18,80 mmol) y por último DMAP (57,40 mg; 0,47 mmol). Luego de 6 h de reacción a temperatura ambiente se observó por CCD la desaparición del material de partida. El crudo de reacción se enfrió a 0°C y se agregó HCl 50% (1 mL). Se extrajo tres veces con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión

reducida. Se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **5** (609 mg; 1,81 mmol) con un rendimiento del 96%.

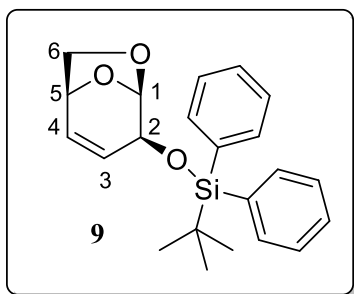
5: sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,82 (d, $J_{2-3} = 9,3$ Hz, 1H, H-2), 5,73 (s, 1H, H-1), 5,43 (dd, $J_{3-2} = 9,3$ Hz, $J_{3-4} = 4,6$ Hz, 1H, H-3), 5,32 (dd, $J_{4-3} = 4,6$ Hz, $J_{4-5} = 2,1$ Hz, 1H, H-4), 4,68 (dd, $J_{5-6\text{exo}} = 5,5$ Hz, $J_{5-4} = 2,1$ Hz, 1H, H-5), 4,01 (d, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, 1H, H-6endo), 3,86 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,5$ Hz, 1H, H-6exo), 2,56 (s, 3H, SCH_3), 2,18 (s, 3H, OCOCH_3), 2,01 (s, 3H, OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 215,7 ($\text{C}=\text{SCH}_3$), 170,3 (OCOCH_3), 169,8 (OCOCH_3), 98,5 (CH, C-1), 79,6 (-CH, C-2), 74,9 (CH, C-5), 69,7 (CH, C-4), 66,9 (CH, C-3), 65,8 (CH_2 , C-6), 20,8 (OCOCH_3), 20,6 (OCOCH_3), 19,2 (SCH_3).

Los datos espectroscópicos del compuesto **5** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.^{95,196}

Síntesis éter de silicio **9**.



A una solución del alcohol alílico **2** (363 mg, 2,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2,5 mL) agitada vigorosamente bajo atmósfera de argón, se agregó TBDPSCI (555 mg, 6,6 mmol). Luego de la completa disolución, se agregó imidazol (482 mg, 7,7 mmol). Al cabo de 48 h, la mezcla de reacción se filtró sobre un pequeño lecho de sílica gel, eluyéndose luego con éter etílico (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **9** (685 mg, 2,8 mmol) cuantitativamente.

9: Sólido blanco. Pf: 66-67 °C (CH_2Cl_2 /hexano) $[\alpha]_D^{26} = -172,08$ (c 0,61, CHCl_3).

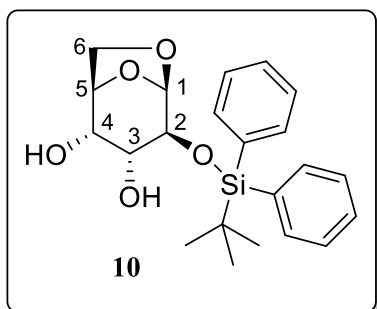
IR (NaCl): vmáx (cm^{-1}) = 3070, 2956, 2899, 1600 (C=C), 1107, 972, 891.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : = 7,37 - 7,62 (H-aromáticos), 5,93 (dd, $J_{4-3} = 10,0$ Hz, $J_{4-5} = 4,3$ Hz, 1H, H-4), 5,52 (dd, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, $J_{3-2} = 2,0$ Hz, 1H, H-3), 5,26 (s, 1 H, H-1),

4,52 (m, 2H, H-5, H-2), 3,95 (d, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, 1H, H-6), 3,75 (dd, $J_{6-5} = 4,0$ Hz, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, 1H, H-6), 1,06 (9H, s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ : = 135,5 (C-aromáticos), 131,0 (C-aromáticos), 127,5 (C-aromáticos), 129,4 (CH, C-4), 129,4 (CH, C-3), 101,9 (CH, C-1), 71,5 (CH, C-5), 71,4 (CH, C-2), 70,5 (CH_2 , C-6), 25,9 ($\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,7($\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Éter de silicio dihidroxilado **10**.



El compuesto **9** (285,6 mg, 0,78 mmol) se disolvió en acetona destilada (4,3 mL) y H_2O (0,86 mL), se agregó NMO (183 mg, 1,56 mmol) y por último una solución de OsO_4 en $t\text{-BuOH}$ (5,95 mg, 0,02 mmol), (soluc. 11,70 mg/mL), dejándose con agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se llevó a 0°C con un baño de hielo, se agregó lentamente Na_2SO_4

anhidro (5 g) y se dejó agitando por 10 min. Se filtró a través de un embudo de placa sinterizada con poca cantidad sílica-gel usando como solvente AcOEt (50 mL). Se evaporó el solvente en un evaporador rotavapor a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **10** (240,7 mg, 0,6 mmol) con un rendimiento del 77%.

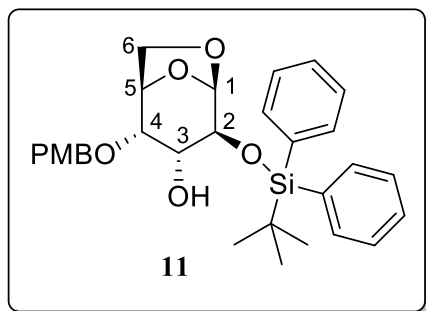
10: Aceite blanquecino.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3400 (OH), 1452, 1133, 1069.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,37 - 7,73 (H-aromáticos), 5,10 (d, $J_{1-2} = 1,6$ Hz, 1H, H-1), 4,52 (m, 1H, H-5), 3,83-3,74 (m, 4H, H-4, H-3, H-5, H-6), 3,62 (dd, $J_{5-6} = 1,7$ Hz, $J_{\text{gem}} = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 2,35 (1H, s, OH), 2,09 (1H, s, OH), 1,10 (9H, s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 135,8 (C-aromáticos), 130,0 (C-aromáticos), 127,9 (C-aromáticos), 101,5 (CH, C-1), 76,1 (CH, C-5), 75,5 (CH, C-2), 70,9 (CH, C-3), 70,4 (CH, C-4), 65,5 (CH_2 , C-6), 26,9 ($\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19,7($\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Éter de silicio mono-protégido 11.



El compuesto **10** (65,7 mg, 0,16 mmol) se disolvió en acetona destilada (1,1 mL) y se agregó K_2CO_3 (54,4 mg, 0,4 mmol) y TBAI (5,9 mg, 0,4 mmoles). Se dejó agitando durante 10 minutos, y se adicionó PMBCl (40 μ L, 0,02 mmol) durante 24 horas. La reacción se extrajo con H_2O (2 mL) y AcOEt (3 mL). Se evaporó el solvente en un rotavapor a presión

reducida obteniéndose dos fracciones. Luego de la purificación por cromatografía en columna se obtuvo únicamente **11** (20 mg, 0,04 mmol) con un rendimiento del 24%.

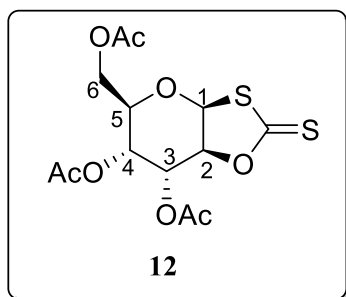
10: Aceite transparente.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 3100, 2940, 28010, 1452, 1060.

RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 7,37 - 7,73 (H-aromáticos), 7,20 (H-aromáticos), 6,85 (H-aromáticos), 5,04 (d, J_{1-2} = 1,2 Hz, 1H, H-1), 4,46 - 4,64 (m, CH_2 , 3H, H-5), 3,79 (4H, OCH_3 , H-3), 3,60-3,69 (m, 4H, H-6, H-6, H-4, H-2), 2,21 (d, 1H, OH), 1,09 (s, 9H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 136,0 (C-aromáticos), 135,9 (C-aromáticos), 129,6 (C-aromáticos), 127,7 (C-aromáticos), 114,0 (C-aromáticos), 101,8 (CH, C-1), 76,1 (CH, C-4), 76,0 (CH, C-2), 73,5 (CH, C-5), 71,9 (CH_2 , OCH_2PhOCH_3), 70,5 (CH, C-3), 65,3 (CH_2 , C-6), 26,9 ($OSiPh_2C(CH_3)_3$), 19,7 ($OSiPh_2C(CH_3)_3$).

Síntesis compuesto bicíclico 1,3-oxatíolano-2-tiona 12.



Una muestra del compuesto **5** (562 mg, 1,67 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL). Se adicionó 2 mL de AC_2S . La solución se llevó a 15°C y se agregó 4 gotas de TMSOTf. Luego de 6 días se agrega 2 mL de solución saturada de $NaHCO_3$, y se deja agitando durante 1 hora. Se extrajo tres veces con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión

reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **12** (570 mg, 1,57 mmol) con un rendimiento del 94%.

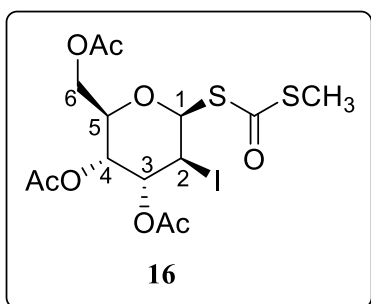
12: sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,77 (d, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1), 5,69 (dd, $J_{3-2} = 4,4$ Hz, $J_{3-4} = 3,1$ Hz, 1H, H-3), 5,21 (dd, $J_{4-5} = 6,6$ Hz, $J_{4-3} = 3,1$ Hz, 1H, H-4), 4,98 (dd, $J_{2-3} = 4,4$ Hz, $J_{2-1} = 3,4$ Hz, 1H, H-2), 4,25 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6-5} = 4,7$ Hz, 1H, H-6), 4,19 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6-5} = 2,7$ Hz, 1H, H-6), 4,06 (m, 1H, H-5), 2,15 (s, 3H, COCH_3), 2,11 (s, 3H, COCH_3), 2,06 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 207,2 ($\text{C}=\text{S}$), 170,6 ($\text{O}=\text{C}$), 169,2 ($\text{O}=\text{C}$), 169,0 ($\text{O}=\text{C}$), 89,2 (CH, C-2), 84,3 (CH, C-1), 74,3 (CH, C-5), 67,0 (CH, C-3), 66,1 (CH, C-4), 62,8 (CH_2 , C-6), 20,7 (OCOCH_3), 20,7 (OCOCH_3), 20,6 (OCOCH_3).

Los datos espectroscópicos del compuesto **12** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.^{95,196}

Síntesis 2-iodo-tioglicósido **16**



El compuesto bicyclico **15** (99 mg, 0,27 mmol) se disolvió en 3 mL de DCE y 1,8 mL de CH_3I en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 120°C , 300 W durante 4 h en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida. Luego se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **16** (84,7 mg, 0,167 mmol) con un rendimiento del 62%.

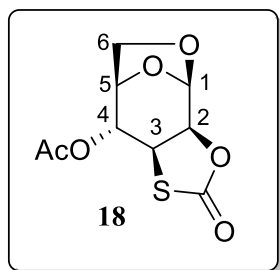
16: Aceite.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,64 (dd, $J_{4-3} = 3,1$ Hz, $J_{4-5} = 10,7$ Hz, 1H, H-4), 5,54 (dd, $J_{3-2} = 3,1$ Hz, $J_{3-4} = 3,1$ Hz, 1H, H-3), 5,45 (d, $J_{1-2} = 1,7$ Hz, 1H, H-1), 4,34 (dd, $J_{2-1} = 1,7$ Hz, $J_{2-3} = 3,1$ Hz, 1H, H-2), 4,22 (m, 2H, H-6, H-6'), 4,17 (m, 1H, H-5), 2,44 (s, 3H, SCH_3), 2,17 (s, 3H, COCH_3), 2,09 (s, 3H, COCH_3), 2,00 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 187,1 (SCOSCH_3), 170,1 ($\text{O}=\text{C}$), 169,2 ($\text{O}=\text{C}$), 169,1 ($\text{O}=\text{C}$), 79,4 (CH, C-1), 74,4 (CH, C-5), 71,4 (CH, C-3), 63,4 (CH, C-4), 62,3 (CH_2 , C-6), 27,5 (CH, C-2), 20,8 (OCOCH_3), 20,8 (OCOCH_3), 20,5 (OCOCH_3), 13,2 (SCH_3).

Los datos espectroscópicos del compuesto **16** fueron coincidentes con los hallados en la bibliografía.^{95,196}

Síntesis *cis*-2,3-tiocarbonato **18**



El xantato **4** (190 mg, 0,75 mmol) se disolvió en AcOH (12 mL) y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo-H₂O. A continuación, se adicionó 7,8 mL de una solución de H₂SO₄/AcOH al 50% y se dejó agitando a temperatura ambiente por 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se diluyó con AcOEt (150 mL). Luego de 10 minutos de agitación,

se agregó 10 g de NaHCO₃. La base se disolvió con agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una solución saturada de NaCl (50 mL), y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **18** (124,3 mg, 0,50 mmol) con un rendimiento del 67%.

18: Sólido cristalino blanco. P.f.= 101-102 °C (diisopropiléter). $[\alpha]_D^{21} = -112,4$ (c 1,1, CHCl₃).

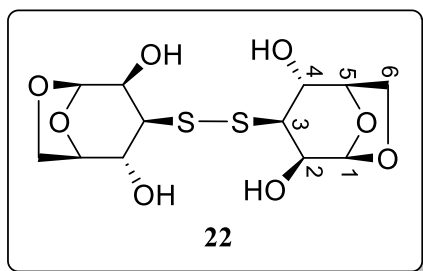
IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹) = 2981, 2843, 1748 (C=O), 1357, 1223, 1206, 1160, 1023, 841.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 5,56 (d, $J_{1-2} = 2,3$ Hz, 1H, H-1), 5,00 (1H, s, H-4), 4,68 (dd, $J_{2-3} = 8,6$, $J_{2-1} = 2,3$ Hz, 1H, H-2), 4,66 (d, $J_{5-6\text{exo}} = 5,8$ Hz, 1H, H-5), 4,32 (dd, $J_{3-2} = 8,6$ Hz, 1H, H-3), 4,30 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,4$ Hz, 1H, H-6_{endo}), 3,88 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,4$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,8$ Hz, 1H, H-6_{exo}), 2,15 (3H, s, OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 170,3 (-C(=O)CH₃), 169,8 (C=O), 98,0 (-CH, C-1), 74,4 (-CH, C-5), 74,2 (CH, C-2), 69,8 (CH, C-4), 66,1 (CH₂, C-6), 45,3 (CH, C-3), 20,9 (OCOCH₃).

EMAR: (*m/e*) obs: 269,00921. (*m/e*) calc. para C₉H₁₀O₆SNa [M+Na]⁺: 269,00903.

Síntesis de disulfuro 22



El compuesto **6** (88 mg, 0,36 mmol) se disolvió en CH_3OH anhidro (12 mL) y se adicionó K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol), La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, Luego, se filtró sobre un pad de Celite y se lavó con CH_3OH , A continuación, se evaporó el

solvente a presión reducida obteniéndose un aceite incoloro. Este compuesto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación previa, Para su caracterización estructural, una alícuota del crudo de **22** se disolvió en metil *tert*-butil éter y se dejó agitando 24 h.

22: Sólido blanquecino.

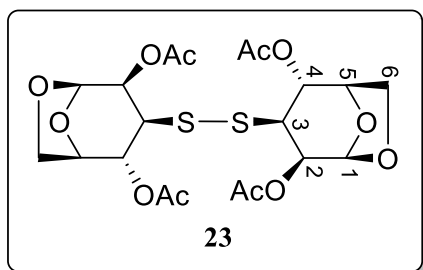
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3342 (OH), 2926, 1635, 1558, 1386, 1078.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,32 (1H, s, H-1), 4,55 (1H, d, J 5,1 Hz, H- 5), 4,43 (1H, d, J 8,1 Hz, H-6endo), 4,30 (1H, s, H-4), 4,11 (1H, d, J 6,7 Hz, H-2), 3,66 (1H, dd, J 5,1, 7,7 Hz, H-6exo), 3,36 (1H, d, J 6,7 Hz, H-3), 3,27 (1H, s, OH), 1,83 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 101,2 (-CH, C-1), 76,8 (-CH, C-5), 71,3 (CH, C-4), 67,1 (-CH, C-2), 65,6 (-CH₂, C-6), 56,8 (-CH, C-3).

EMAR: (m/e) obs: 393,00692. (m/e) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{KO}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 393,00747.

Síntesis disulfuro acetilado 23



El crudo del compuesto **22** (88 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1,8 mL) y se adicionó piridina destilada (0,8 mL) a temperatura ambiente, A continuación, se agregó Ac_2O (0,4 mL, 3,57 mmol) y DMAP (11 mg, 0,09 mmol), y se dejó agitando durante 24 h bajo atmósfera de argón, Luego, la

mezcla de reacción trató con HCl 50% (1 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida, El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar lugar al derivado acetilado **23** (71 mg, 0,20 mmol) con un 85% de rendimiento las dos etapas.

23: Sólido cristalino blanco, P.f.= 199-200 °C (CH₂Cl₂/ Hexano), $[\alpha]_D^{28} = +134,8$ (c 1,1, CHCl₃).

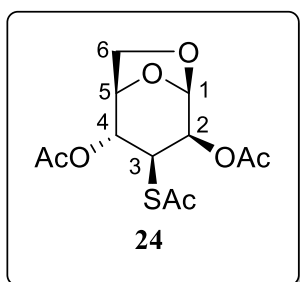
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 1734 (C=O), 1375, 1361, 1247, 1236, 1153.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 5,41 (1H, s, H-1), 5,24 (1H, s, H-4), 4,88 (1H, dd, $J_{1-2} = 1,3$ Hz, $J_{2-3} = 7,0$ Hz, H-2), 4,63 (1H, d, $J_{5-6\text{exo}} = 5,1$ Hz, H-5), 4,49 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 8,0$ Hz, H-6endo), 3,77 (1H, dd, $J_{6\text{exo}-5} = 5,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,0$ Hz, H-6exo), 3,59 (1H, d, $J_{3-2} = 7,0$ Hz, H-3), 2,17 (3H, s, COCH₃), 2,08 (3H, s, COCH₃),

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 170,2 (COCH₃), 170,1 (COCH₃), 99,6 (CH, C-1), 75,1 (CH, C-5), 72,4 (CH, C-4), 70,4 (CH, C-2), 65,9 (CH₂, C-6), 48,6 (CH, C-3), 21,1 (COCH₃), 20,5 (COCH₃).

EMAR: (m/e) obs: 545,07622. (m/e) calc. para C₂₀H₂₆NaO₁₂S₂ [M+Na]⁺: 545,07579.

Síntesis derivado tioacetilado 24



El compuesto **23** (25 mg, 0,05 mmol) se disolvió en THF anhidro (6 mL) y se enfrió a 0 °C, Se adicionó LiAlH₄ (18 mg, 0,50 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente por 16 h, La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con AcOEt (2,5 mL) y se eliminó el exceso de agente reductor mediante agregado de CH₃OH (2,5 mL), Luego, se neutralizó con AcOH

y se evaporaron los solventes a presión reducida, El residuo resultante se disolvió en piridina (0,7 mL) y Ac₂O (0,7 mL), y se dejó agitando por 16 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentraron los solventes y el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con H₂O destilada (2 x 10 mL), La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvent a presión reducida, Se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **24** (17,6 mg, 0,06 mmoles) con 57% en ambos pasos.

24: Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{26} = -85,8$ (c 0,6, CHCl₃).

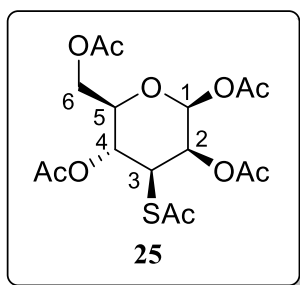
IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹) = 1735 (C=O), 1691, 1373, 1217, 1062.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 5,45 (1H, s, H-1), 5,15 (1H, dd, $J_{2-1} = 1,6$ Hz, $J_{2-3} = 7,1$ Hz, H-2), 4,86 (1H, sa, H-4), 4,57 (1H, d, $J_{5-6\text{exo}} = 5,4$ Hz, H-5), 4,29 (1H, d, $J_{3-2} = 7,1$ Hz, H-3), 4,27 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 8,4$ Hz, H-6endo), 3,78 (1H, dd, $J_{6\text{exo}-5} = 5,4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,4$ Hz, H-6exo), 2,35 (3H, s, COCH₃), 2,17 (3H, s, COCH₃), 2,10 (3H, s, COCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 192,9 (COCH_3), 168,8 (COCH_3), 168,2 (COCH_3), 98,8 (CH, C-1), 73,7 (CH, C-5), 73,1 (CH, C-4), 67,5 (CH, C-2), 64,9 (CH_2 , C-6), 41,1 (CH, C-3), 29,2 (COCH_3), 20,1 (COCH_3), 19,6 (COCH_3).

EMAR: (m/e) obs: 327,04975. (m/e) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327,05089.

Síntesis 3-tio-manopiranosído 25



El compuesto **24** (55 mg, 0,18 mmol) se disolvió en Ac_2O (1,8 mL) bajo atmósfera de argón, La solución se enfrió a 0 °C y se adicionaron dos gotas de TMSOTf, La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 h, Luego, se trató con una solución saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), La fase orgánica se secó con

Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida, El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **25** (57,6 mg, 0,16 mmol) con 88% de rendimiento.

25: Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{22} = +28,4$ (c 1,1, CHCl_3).

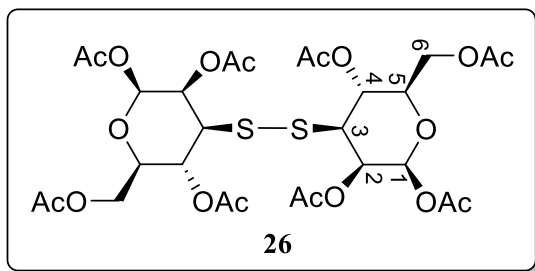
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 1749 (C=O), 1371, 1217.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,01 (1H, d, $J_{1-2} = 1,7$ Hz, H-1), 5,17 (1H, dd, $J_{5-4} = 9,7$ Hz, $J_{4-3} = 11,4$ Hz, H-4), 5,00 (1H, dd, $J_{2-1} = 1,7$ Hz, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2), 4,26 (1H, dd, $J_{3-2} = 3,0$ Hz, $J_{3-4} = 11,4$ Hz, H-3), 4,22 (1H, m, H-6), 4,08 (1H, m, H-5), 4,05 (1H, m, H-6), 2,31 (3H, s, SCOCH_3), 2,17 (3H, s, COCH_3), 2,13 (3H, s, OCOCH_3), 2,05 (3H, s, OCOCH_3), 2,01 (3H, s, OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 193,4 (SCOCH_3), 170,6 (OCOCH_3), 169,6 (OCOCH_3), 168,2 (OCOCH_3), 89,6 (CH, C-1), 71,3 (CH, C-5), 70,8 (CH, C-2), 65,6 (CH, C-4), 62,3 (CH_2 , C-6), 43,7 (CH, C-3), 30,5 (OCOCH_3), 20,9 (OCOCH_3), 20,7 (OCOCH_3), 20,6 (OCOCH_3), 20,5 (OCOCH_3).

EMAR: (m/e) obs: 429,08385. (m/e) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_{10}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 429,08259.

Síntesis disulfuro 26



El compuesto **25** (18 mg, 0,05 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 mL) y se agregó cisteamina (4,6 mg, 0,06 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 3 h. Luego, se evapora el solvente y se diluye en

CH₂Cl₂ (5 mL) y se lava con H₂O (5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **26** (30 mg, 0,04 mmol) con 79% de rendimiento.

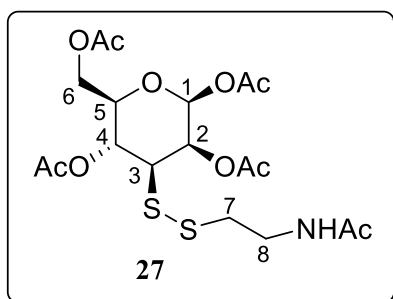
26: Aceite incoloro.

IR (film): ν_{max} (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1365, 1240, 1234, 1000.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 6,00 (d, J_{1-2} = 1,5 Hz, 1H, H-1), 5,28 (m, 1H, H-2), 5,06 (t, $J_{4,5}$ = J_{4-3} = 10,8 Hz, 1H, H-4), 4,22 (J_{gem} = 5,2 Hz, $J_{6,5}$ = 12,5 Hz, 1H, dd, H-6), 4,00 – 4,08 (2H, H-5, m, H-6), 4,26 (dd, J_{3-2} = 3,2 Hz, J_{3-4} = 10,8 Hz, 1H, H-3), 2,19 (s, 3H, OCOCH₃), 2,17 (s, 3H, OCOCH₃), 2,10 (s, 3H, OCOCH₃), 2,07 (s, 3H, OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 170,6 (OCOCH₃), 169,7 (OCOCH₃), 169,5 (OCOCH₃), 168,4 (OCOCH₃), 89,9 (CH, C-1), 71,4 (CH, C-5), 70,2 (CH, C-2), 65,4 (CH, C-4), 62,3 (CH₂, C-6). 57,7 (CH, C-3), 20,8 (OCOCH₃), 20,7 (OCOCH₃).

Síntesis disulfuro 27



El compuesto **25** (30 mg, 0,08 mmol) se disolvió en CH₃CN (6 mL) y se agregó cisteamina seca (7,4 mg, 0,096 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 3 h. Luego, se evapora el solvente y se diluye en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lava con H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente a presión

reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **27** (13,1 mg, 0,03 mmol) con 40% de rendimiento.

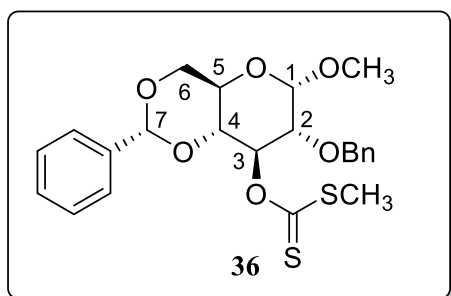
18: Aceite incoloro, $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ = -21,1 (c 0,2 CHCl₃).

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 3394, 3304, 2924, 1745, 1732, 1371, 1217.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,05 (d, J_{1-2} = 1,7 Hz, 1H, H-1), 5,83 (sa, NH), 5,25 (dd, J_{2-1} = 1,7 Hz, J_{2-3} = 3,0 Hz, 1H, H-2), 5,11 (dd, J_{5-4} = 9,7 Hz, J_{4-3} = 11,4 Hz, 1H, H-4), 4,27 (dd, J_{6-5} = 4,9 Hz, J_{gem} = 12,4 Hz, 1H, H-6), 3,97 - 4,27 (m, 2H, H-6, H-5), 3,47 - 3,56 (m, 2H, CH_2), 4,26 (dd, J_{3-2} = 3,0 Hz, J_{3-4} = 11,4 Hz, 1H, H-3), 2,81 (m, 2H, CH_2), 2,18 (3H, s, NHCOCH_3), 2,17 (3H, s, OCOCH_3), 2,13 (3H, s, OCOCH_3), 2,05 (3H, s, OCOCH_3), 2,01 (3H, s, OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 170,6 (OCOCH_3), 170,2 (OCOCH_3), 169,8 (OCOCH_3), 169,7 (OCOCH_3), 168,1 (NHCOCH_3), 89,7 (CH, C-1), 71,2 (CH, C-5), 69,7 (CH, C-2), 65,3 (CH, C-4), 38,4 (CH_2 , C-7), 38,0 (CH_2 , C-8), 62,3 (CH_2 , C-6), 54,9 (CH, C-3), 23,3 (OCOCH_3), 20,9 (OCOCH_3), 20,7 (OCOCH_3), 20,7 (OCOCH_3), 20,7 (NHCOCH_3).

Síntesis xantato **36**



Una muestra del compuesto **33** (23 mg, 0,06 mmol) disuelta en THF anhidro (1 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (3 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (4 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS_2 (0,01 mL, 0,17 mmol) y por último ICH_3 (0,014 mL, 0,12 mmol). Luego de 3 h, se agregó una

solución saturada de NH_4Cl (2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **36** (12 mg, 0,03 mmol) con un rendimiento del 50%.

36: Aceite amarilla. $[\alpha]_D^{29}$ = - 9,7 (c 0,3 CHCl_3).

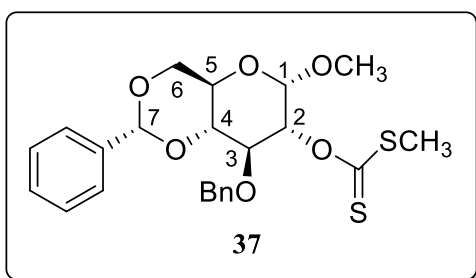
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 2950, 2880, 1462, 1370, 1250, 1080, 980.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,44 - 7,32 (m, 10H, H-aromáticos), 6,55 (t, $J_{3,2}$ = 9,5 Hz, 1H, H-3), 5,47 (s, 1H, H-7), 4,69-4,73 (m, CH_2 , 2H, H-1), 4,59 (d, J_{gem} = 12,2 Hz, 1H, CH_2), 4,28 (dd, $^2J_{\text{gem}}$ = 9,8 Hz, $^3J_{6,5}$ = 4,4 Hz, 1H, H-6), 3,94 (m, 1H, H-5), 3,70 (d, 1H, H-6, H-2, H-4), 3,42 (s, 3H, OCH_3), 2,59 (s, 3H, SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 215,5 (SCSCH_3), 137,6 (1C, C-aromático), 137,0 (1C, C-aromático), 128,9 (2C, C-aromático), 128,5 (2C, C-aromáticos), 128,1 (2C, C-

aromáticos), 126,1 (2C, C-aromáticos), 101,4 (CH, C-7), 99,1 (CH, C-1), 79,7 (CH, C-4), 79,2 (CH, C-3), 77,0 (CH, C-2), 73,2 (CH₂, OCH₂Ph), 68,9 (CH₂, C-6), 62,3 (CH, C-5), 55,4 (3H, OCH₃), 19,4 (3H, SCH₃).

Síntesis xantato 37



Para la síntesis de xantato **37**, se lleva a cabo el mismo protocolo que para el xantato **36**. En este caso, partiendo del compuesto **34**, se obtuvo **37** con un 66% de rendimiento.

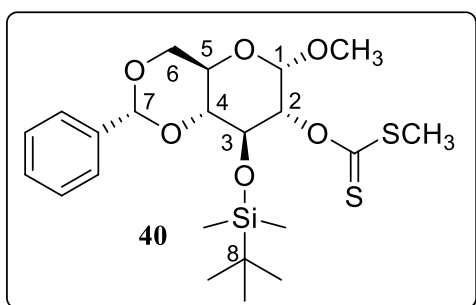
37: Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{31} = -10,2$ (c 0,15 CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2950, 2880, 1462, 1370, 1250, 1080, 980.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 7,27 - 7,52 (10H, m, aromáticos), 5,73 (dd, $J_{2,3} = 9,6$ Hz, $J_{2,1} = 3,7$ Hz, 1H, H-2), 5,47 (s, 1H, H-7), 5,13 (d, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 4,83 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, 1H, CH₂), 4,75 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, 1H, CH₂), 4,31 (dd, $J_{\text{gem}} = 9,9$ Hz, $J_{6,5} = 4,5$ Hz, 1H, H-6), 4,15 (m, 1H, H-3), 3,74 - 3,90 (m, 3H, H-5, H-6, H-4), 3,70 (d, 1H, H-6, H-2, H-4), 3,40 (3H, s, OCH₃), 2,58 (3H, s, SCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 216,1 (SCSCH₃), 138,2 (1C, C-aromático), 137,3 (1C, C-aromático), 129,0 (2C, C-aromático), 128,3 (2C, C-aromáticos), 128,6 (2C, C-aromáticos), 127,6 (1C, C-aromático), 126,1 (1C, C-aromático), 101,4 (CH, C-7), 96,9 (CH, C-1), 81,9 (CH, C-4), 80,7 (CH, C-2), 75,9 (CH, C-3), 74,8 (CH₂, OCH₂Ph), 68,9 (CH₂, C-6), 62,4 (CH, C-5), 55,4 (3H, OCH₃), 19,4 (3H, SCH₃).

Síntesis xantato 40



Para la síntesis de xantato **40**, se lleva a cabo el mismo protocolo que para el xantato **22**. En este caso, partiendo del compuesto **38** así como de **39**, se obtuvo **40** con un 70% de rendimiento.

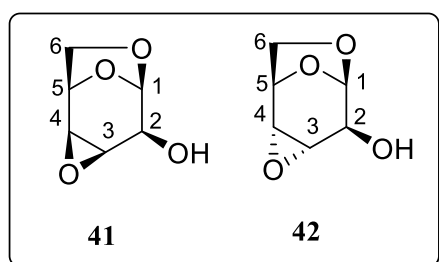
40: Aceite amarillo $[\alpha]_D^{29} = +44,2$ (c 1,60, CHCl_3).

R (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 2927, 2857, 1462, 1400, 1373, 1250, 1200, 1116, 980.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,34 - 7,40 (m, 5H, aromáticos), 5,65 (dd, $J_{2,3} = 9,3$ Hz, $J_{2,1} = 3,8$ Hz, 1H, H-2), 5,53 (s, 1H, H-7), 5,08 (d, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 4,27-4,36 (m, 2H, H-3, H-6), 3,72-3,87 (m, 2H, H-5, H-6), 3,74 - 3,90 (t, $J_{4-3} = J_{4-5} = 9,3$ Hz, 1H, H-4), 3,40 (3H, s, COCH_3), 2,59 (3H, s, SCH_3), 0,81 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,08 (s, 3H, SiCH_3), 0,02 (s, 3H, SiCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 215,5 (C=S), 127,9 (1C, C-aromático), 127,1 (2C, C-aromáticos), 125,2 (2C, C-aromáticos), 100,8 (CH, C-7), 95,9 (CH, C-1), 81,1 (CH, C-4), 80,7 (CH, C-2), 68,6 (CH, C-3), 67,9 (CH_2 , C-6), 61,2 (CH, C-5), 54,4 (3H, OCH_3), 24,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,4 (3H, SCH_3), 17,0 (CH, C-8), -5,3 (SiCH_3), -5,8 (SiCH_3).

Síntesis epoxi alcoholes 41 y 42



Una muestra de **2** (1,19 g, 5,45 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (80 ml). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (3,76 g, 21,8 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego, se evapora el solvente utilizando la bomba de vacío.

Al crudo de reacción se lo trató con diazometano y finalmente se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos **41** y **42** (720 mg, 92 %, ratio 41/42 = 1:2).

41: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,29 (d, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1), 4,81 (t, $J_{5,4} = J_{5,6} = 4,9$ Hz, 1H, H-5), 3,99 (d, $J_{\text{gem}} = 6,9$, 1H, H-6), 3,78 (m, H-2, 2H, H-4), 3,55 (m, 1H, H-6), 3,33 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 97,8 (CH, C-1), 71,7 (CH, C-5), 66,5 (CH, C-2), 63,9 (CH_2 , C-6), 57,3 (CH, C-4), 50,2 (CH, C-3).

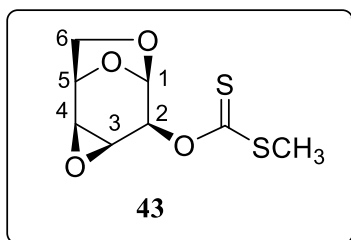
42: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,32 (m, 1H, H-1), 4,73 (d, $J_{5,4}$ = 3,9 Hz, 1H, H-5), 4,05 (d, J_{gem} = 7,3, 1H, H-6), 3,87 - 3,83 (m, H-6, 2H, H-2), 3,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,9 Hz, 1H, H-4), 3,00 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 99,1 (CH, C-1), 69,8 (CH, C-5), 67,3 (CH_2 , C-6), 65,0 (CH, C-2), 51,0 (CH, C-3), 50,0 (CH, C-4).

Los datos espectroscópicos de **41** y **42** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁴⁷

Síntesis epoxi xantato **43**



Una muestra del compuesto **41** (60 mg, 0,42 mmol) disuelta en THF anhidro (3 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (20 mg, 0,832 mmol) en THF anhidro (7 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS_2 (0,068 mL, 1,16 mmol) y por último ICH_3 (0,091 mL, 1,46 mmol). Luego de 3 h, se agregó una solución saturada de NH_4Cl (0,3 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (6 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **43** (90 mg, 0,38 mmol) con un rendimiento del 90 %.

43: Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{29} = -11.38$ (c 0,305, CHCl_3).

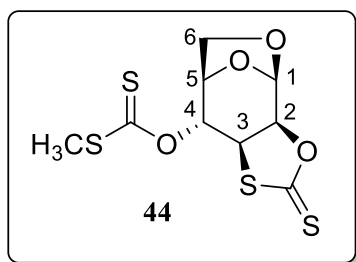
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 2918, 2848, 1203 (C=S), 1147, 1060.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,79 (t, $J_{2,1} = J_{2,3} = 3,5$ Hz, 1H, H-2), 5,54 (d, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1), 4,85 (t, $J_{5,4} = J_{5,6\text{exo}} = 4,6$ Hz, 1H, H-5), 4,10 (d, $J_{\text{gem}} = 6,7$ Hz, 1H, H-6 endo), 3,79 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 4,6$ Hz, 1H, H-4), 3,62 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,7$, $^3J_{6\text{exo}-5} = 4,6$ Hz, 1H, H-6 exo), 3,82 (m, 1H, H-3), 2,60 (s, 3H, SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 216,3 ($\text{C}=\text{SSCH}_3$), 95,6 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-2), 72,1 (CH, C-5), 64,7 (CH_2 , C-6), 56,4 (CH, C-4), 47,6 (CH, C-3), 19,4 (SCH_3).

EMAR: (m/e) obs: 256,99024. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256,99127.

Síntesis xantato cíclico reordenado 44



Una muestra del compuesto **42** (286 mg, 1,99 mmol) disuelta en THF anhidro (10 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (95 mg, 3,98 mmol) en THF anhidro (30 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS₂ (0,32 mL, 5,57 mmol). Transcurrida 1 h se adicionó ICH₃ (0,43 mL, 6,97 mmol).

Luego de 2 h, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (0,5 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **44** (380 mg, 1,17 mmol) con un rendimiento del 69%.

44: Sólido Amarillo. P.f. = 136-137 °C (CH₂Cl₂/ Hexano). $[\alpha]_D^{29} = -64.98$ °C (*c* 1.075, CHCl₃).

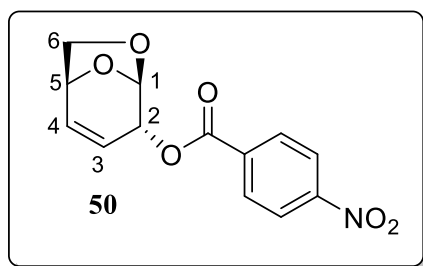
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 2918, 1315, 1196, 1150, 1064.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 5,68 (d, $J_{1,2} = 2,7$ Hz, 1H, H-1), 5,65 (s, 1H, H-4), 5,17 (dd, $J_{2,3} = 8,8$ Hz, $J_{2,1} = 2,7$ Hz, 1H, H-2), 4,87 (d, $J_{5,6\text{exo}} = 5,8$ Hz, 1H, H-5), 4,58 (d, $J_{3,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-3), 4,30 (d, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, 1H, H-6endo), 3,96 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, $J_{6\text{exo},5} = 5,8$ Hz, 1H, H-6exo), 2,61 (3H, s, SCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 215,1 (C=SSCH₃), 209,0 (C=S), 97,6 (CH, C-1), 83,8 (CH, C-2), 77,0 (CH, C-4), 74,2 (CH, C-5), 66,4 (CH₂, C-6), 48,3 (CH, C-3), 19,6 (SCH₃).

EMAR: (*m/e*) obs: 332,93692. (*m/e*) calc. para C₉H₁₀NaO₄S₄ [M+Na]⁺: 332,93541.

Síntesis derivado p-nitrobenzoato 50



En un balón se disolvió el alcohol **2** (130,3 mg, 1,01 mmol) en THF anhidro (7,5 mL). Habiendo colocado a la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón con agitación, se agregó ácido 4-nitrobenzoico (643,3 mg, 3,85 mmol) y trifenilfosfina (1,01 g, 3,85 mmol). La mezcla se colocó en baño de

hielo. Se agregó luego gota a gota azodicarboxilato de dietilo (670 mg, 3,85 mmol). Se

retiró la solución del baño de hielo y se dejó alcanzar temperatura ambiente, permaneciendo con agitación durante 12 horas hasta la completa conversión del material de partida. A continuación se diluyó la mezcla con éter etílico (25 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 7 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó en rotavapor y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **50** (146,0 mg, 0,52 mmol) con 52% de rendimiento.

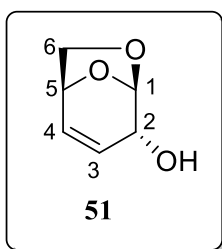
50: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 8,37-8,20 (m, 4 H, aromáticos), 6,42 (dd, $J_{4,3} = 9,9$ Hz, $J_{4,2} = 4,2$ Hz, 1 H, H-4), 5,90 (dd, $J_{3,4} = 9,9$ Hz, $J_{3,2} = 4,3$ Hz, 1 H, H-3), 5,68 (s, 1 H, H-1), 5,01 (d, $J_{5,6} = 3,9$ Hz, 1 H, H-5), 4,83 (dd, $J_{2,3} = 4,3$ Hz, $J_{2,4} = 4,2$ Hz, 1 H, H-2), 3,82 - 3,72 (m, 2 H, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 163,7 (C=O), 150,6 (C, aromático), 135,0 (C, aromático), 133,3 (CH, C-4), 130,3 (CH, aromático), 123,5 (CH, aromático), 122,1 (CH, C-3), 100,0 (CH, C-1), 70,4 (CH, C-2), 69,1 (CH_2 , C-6), 67,5 (CH, C-5).

Los datos espectroscópicos de **50** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁵³

Síntesis alcohol alílico **51**



El derivado p-nitrobenzoato **50** (64 mg, 0,23mmol) se disolvió en una mezcla de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (19:1) (5 mL) y se agregó magnesio metálico (6 mg, 0,23 mmol). Se dejó agitando durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Luego de 17 h se observó por CCD la desaparición del material de partida. Se evaporó el solvente y se disolvió en HCl 1N (3 ml). A continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **51** (20 mg, 0,15 mmoles) con 65% de rendimiento.

51: Sólido cristalino blanco.

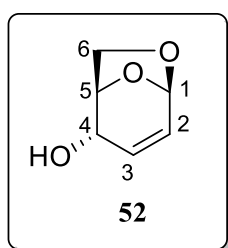
RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,18 (dd, $J_{4,3} = 9,7$ Hz, $J_{4,5} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4), 5,90 (dd, $J_{3,4} = 9,7$ Hz, $J_{3,2} = 3,9$ Hz, $J_{3,1} = 1,9$ Hz, 1 H, H-3), 5,53 (sa, 1 H, H-1), 4,68 (ddd, $J_{5,4} = 4,7$

Hz, $J_{5,6} = 3.6$ Hz, $J_{5,3} = 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3,73 - 3,66 (m, 2 H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3,63 (d, $J_{2,3} = 3.9$ Hz, 1 H, H-2).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 131,0 (CH, C-4), 126,3 (CH, C-3), 100,2 (CH, C-1), 70,5 (CH, C-2), 68,8 (CH_2 , C-6), 65,7 (CH, C-5).

Los datos espectroscópicos de **51** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁵⁴

Síntesis alcohol transpuesto 52



El compuesto **50** (64 mg, 0,23mmol) se disolvió en CH_3OH anhidro (10 mL) y se adicionó K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Luego, se filtró sobre un pad de Celite y se lavó con CH_3OH . A continuación, se evaporó el solvente a presión reducida y se recuperó una mezcla de compuestos que fue separada por cromatografía en columna, obteniéndose el alcohol **51** previamente caracterizado, con un rendimiento de 25% y el alcohol transpuesto **52** con un 5%.

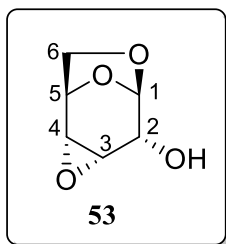
52: Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,02 (dd, $J_{2,3} = 9.6$ Hz, $J_{2,1} = 3,4$ Hz, 1H, H-2), 5,84 (m, 1H, H-3), 5,53 (d, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1), 4,68 (ddd, $J_{5,4} = 6,5$ Hz, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{5,3} = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3,94 (dd, $J_{6,5} = 6,5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 7,9$ Hz, 1H, H-6), 3,65 (sa, 1H, H-2), 3,94 (dd, $J_{6,5} = 2,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 7,9$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 130,7 (CH, C-2), 126,3 (CH, C-3), 95,5 (CH, C-1), 76,8 (CH, C-5), 67,2 (CH, C-2), 62,6 (CH_2 , C-6).

Los datos espectroscópicos de **52** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁴⁷

Síntesis epoxi alcohol 53



Una muestra de **51** (40 mg, 0,18 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (126,6 mg, 0,734 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego se evapora el solvente y al crudo de reacción se lo trató con diazometano. A continuación, se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **53** (20 mg, 0,14 mmol) con 77% de rendimiento.

53: Sólido cristalino blanco. P.f.= 158-160 °C (CH_2Cl_2 / Hexano). $[\alpha]_D^{23} = -32.91$ (c 0,2, CHCl_3).

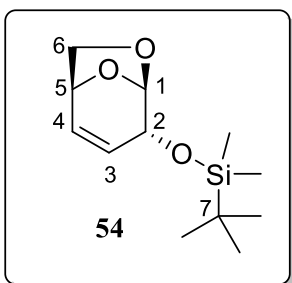
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3400 (OH), 2920, 2850, 1462, 1462, 1138, 1053.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,20 (1H, s, H-1), 4,69 (dd, $J_{5,6\text{exo}} = 4,5$ Hz, $J_{5,4} = 1,5$ Hz, 1H, H-5), 3,97 (d, $J_{\text{gem}} = 7,5$ Hz, 1H, H-6*endo*), 3,79 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,5$, $J_{6\text{exo},5} = 4,5$ Hz, 1H, H-6*exo*), 3,59 (m, 1H, H-2), 3,34 (m, 1H, H-3), 3,24 (dd, $J_{4,3} = 4,0$, $J_{4,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-4), 2,36 (1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 102,3 (CH, C-1), 69,4 (CH, C-5), 65,8 (CH_2 , C-6), 65,5 (CH, C-2), 50,6 (CH, C-4), 49,3 (CH, C-3).

EMAR: (*m/e*) obs: 167,03140. (*m/e*) calc. para $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 167,03148.

Síntesis éter de silicio 54.



A una solución del alcohol alílico **2** (36 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) agitada vigorosamente bajo atmósfera de argón, se agregó TBMSI (55 mg, 0,66 mmol). Luego de la completa disolución, se agregó imidazol (48 mg, 0,77 mmol). Al cabo de 48 h, la mezcla de reacción se filtró sobre un pequeño lecho de sílica gel, eluyéndose luego con éter etílico (30 mL).

La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **54** (68 mg, 0,28 mmol) cuantitativamente.

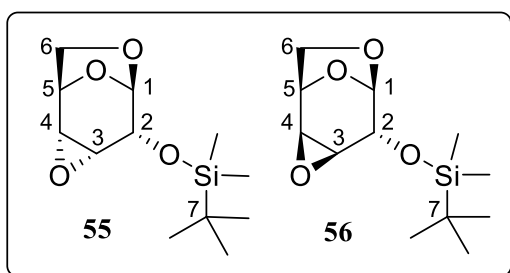
54: Aceite blanquecin. $[\alpha]_D^{28} = -139,05$ (c 0,7, CHCl_3).

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 2956, 2899, 1620 (\text{C}=\text{C}), 1117, 890$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : = 6,14 (dd, $J_{4-3} = 9,9$ Hz, $J_{4-5} = 4,8$ Hz, 1H, H-4), 5,68 (dd, $J_{3-4} = 9,9$ Hz, $J_{3-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-3), 5,39 (s, 1 H, H-1), 4,67 (dd, $J_{5,4} = 4,8$ Hz, $J_{5,6} = 4,8$ Hz, 1H, H-5), 3,70 (d, $J_{2,3} = 3,5$ Hz, 1H, H-2), 3,63 (m, 2H, H-6, H-6), 0,93 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,10 (SiCH_3), 0,09 (SiCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ : = 129,6 (CH, C-4), 126,8 (CH, C-3), 102,9 (CH, C-1), 70,3 (CH, C-5), 66,9 (CH_2 , C-6), 66,7 (CH_2 , C-2), 25,8 (CH_3 , 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,3 (C, C-7), -4,6 (SiCH_3), -4,8 (SiCH_3).

Síntesis epoxi éter de silicio 55 y 56.



Una muestra de **54** (100 mg, 0,30 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (200 mg, 1,2 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego, se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío. Al crudo de reacción se lo

trató con diazometano y finalmente se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos **55** y **56** (31 mg, 40%, ratio 55/56= 1:0,2).

55: aceite transparente.

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 3100, 2952, 2800, 1109, 972, 762$.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,14 (s, 1H, H-1), 4,73 (d, $J_{5,6} = 4,3$ Hz, 1H, H-5), 3,90 (d, $J_{\text{gem}} = 7,2$, 1H, H-6), 3,74 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,2$, $J_{6,5} = 4,3$, 1H, H-6), 3,68 (d, $J_{2,3} = 3,9$ Hz, 1H, H-2), 3,14-3,19 (m, 2H, H-3, H-4), 0,93 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,16 (SiCH_3), 0,14 (SiCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 103,0 (CH, C-1), 69,3 (CH, C-5), 67,6 (CH, C-2), 65,3 (CH_2 , C-6), 49,5 (CH, C-4), 49,0 (CH, C-3), 25,8 (CH_3 , 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,3 (C, C-7), -4,6 (SiCH_3), -4,8 (SiCH_3).

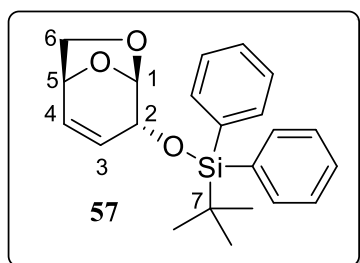
56: aceite transparente.

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 2920, 2850, 1462, 1138, 890$.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,10 (s, 1H, H-1), 4,81 (t, $J_{5,4} = J_{5,6} = 4,8$ Hz, 1H, H-5), 3,99 (m, 1H, H-6), 3,79 (sa, 1H, H-2), 3,55 (t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 4,8$ Hz, 1H, H-4), 3,55 (dd, $J_{6,5} = 4,8$, $J_{\text{gem}} = 6,4$ Hz, 1H, H-4), 3,03 (dd, $J_{3,2} = 4,0$, $J_{3,1} = 1,4$ Hz 1H, H-3), 0,90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,14 (6H, s, SiCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 101,1 (CH, C-1), 71,7 (CH, C-5), 66,8 (CH, C-2), 64,6 (CH_2 , C-6), 52,9 (CH, C-4), 50,3 (CH, C-3), 25,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,2 (C, C-7), -4,8 (SiCH_3).

Síntesis éter de silicio **57**.



A una solución del alcohol alílico **2** (60 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2,5 mL) agitada vigorosamente bajo atmósfera de argón, se agregó TBMSCl (297 mg, 1,1 mmol). Luego de la completa disolución, se agregó imidazol (88 mg, 1,3 mmol). Al cabo de 48 h, la mezcla de reacción se filtró sobre un pequeño lecho de sílica gel,

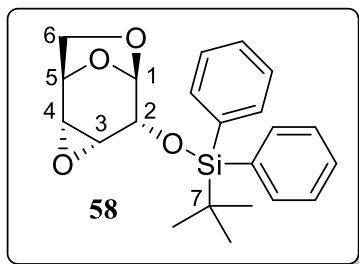
eluyéndose luego con éter etílico (10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **57**.

57: aceite blanquecina.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : = 7,37-7,79 (10H, aromáticos), 6,08 (dd, $J_{4-3} = 9,9$ Hz, $J_{4-5} = 4,5$ Hz, 1H, H-4), 5,59 (dd, $J_{3-4} = 9,9$ Hz, $J_{3-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-3), 5,50 (s, 1 H, H-1), 4,68 (t, $J_{5,4} = J_{5,6} = 4,5$ Hz, 1H, H-5), 3,77 (d, $J_{2,3} = 3,5$ Hz, 1H, H-2), 3,53-3,60 (m, 2H, H-6, H-6), 1,13 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ : = 128,5 -135,0 (10C, aromáticos), 129,6 (CH, C-4), 126,8 (CH, C-3), 102,9 (CH, C-1), 70,3 (CH, C-5), 66,9 (CH_2 , C-6), 66,7 (CH_2 , C-2), 25,8 (CH_3 , 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,2 (C, C-7).

Síntesis epoxi éter de silicio 58



Una muestra de **57** (0,47 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (17 mL). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (324,4 mg, 1,9 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego, se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío. Al crudo de reacción se lo trató con diazometano y finalmente se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuestos **58** (30 mg, 30 %).

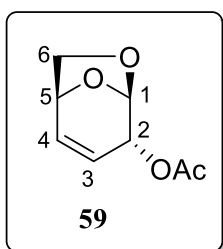
41: Aceite blanquecina.

IR (NaCl): $\text{vmáx (cm}^{-1}\text{)} = 2899, 1107, 972, 890, 762$.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,78 - 7,68 (4H, aromáticos), 7,37 - 7,44 (6H, aromáticos), 5,21 (d, $J_{1,3} = 2,2$ Hz, 1H, H-1), 4,73 (d, $J_{5,6} = 4,3$ Hz, 1H, H-5), 3,89 (d, $J_{\text{gem}} = 7,2$, 1H, H-6), 3,68 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,2$, $J_{6,5} = 4,4$, 1H, H-6), 3,58 (d, $J_{2,3} = 4,3$ Hz, 1H, H-2), 3,06 (d, $J_{4,3} = 4,4$, 1H, H-4), 2,84 (dd, $J_{4,3} = 4,4$, $J_4 = 2,2$, 1H, H-3), 1,12 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 129,9-135,8 (10C, aromáticos), 102,9 (CH, C-1), 69,3 (CH, C-5), 67,9 (CH, C-2), 65,1 (CH_2 , C-6), 49,6 (CH, C-4), 48,8 (CH, C-3), 26,9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19,2 (C, C-7).

Síntesis derivado acetilado 59.



El compuesto **51** (60 mg, 0,47 mmol) se disolvió en piridina (0,1 mL) y CH_2Cl_2 anhidro (3 mL). Se adicionó Ac_2O (0,09 mL, 0,9 mmol) y por último DMAP (punta de espátula). Luego de 6 h de reacción a temperatura ambiente se observó por CCD la desaparición del material de partida. El crudo de reacción se enfrió a 0°C y se agregó HCl 50% (0,5 mL). Se extrajo tres veces con AcOEt (5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **59** (52 mg, 0,30 mmol) con un rendimiento del 65%.

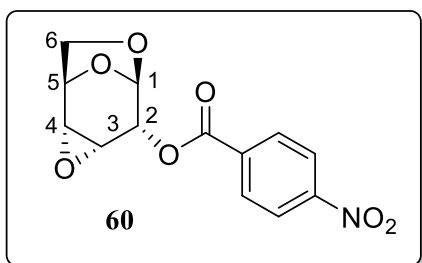
11: Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 6,18 (dd, $J_{4,3} = 9.9$ Hz, $J_{4,5} = 4.7$ Hz, 1 H, H-4), 5,74 (dd, $J_{3,4} = 9.7$ Hz, $J_{3,2} = 3.9$ Hz, 1 H, H-3), 5,49 (sa, 1 H, H-1), 4,72 (m, 2H, H-5, H-2), 3,70 – 3,65 (m, 2H, H-6, H6), 2,06 (3H, s, OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 170,0 (CH, C-4), 132,5 (CH, C-3), 100,2 (CH, C-1), 68,8 70,3 (CH, C-5), 70,5 (CH_2 , C-6), 66,3 (CH, C-2), 20,9 (OCOCH_3).

Los datos espectroscópicos de **59** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁸⁴

Síntesis derivado epoxi p-nitrobenzoato **60**.



Una muestra de **59** (75 mg, 0,27 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (187 mg, 1,08 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego, se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío. Al crudo de reacción se lo trató con diazometano y finalmente se

purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuestos **6** (52 mg, 0,18 mmol, 80 %).

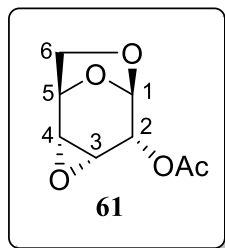
11: Sólido cristalino blanco. P.f.= 143– 144 °C (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{29} = -48,3$ (c 0,3, CHCl_3).

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3200, 3080, 2360, 1606, 12960, 1202, 1010.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 8,31 (sa, 4 H, aromáticos), 5,43 (s, 1 H, H-1), 4,89 (d, $J_{5,6} = 4,5$ Hz, 1 H, H-5), 4,83 (dd, $J_{2,3} = 4,6$ Hz, $J_{2,4} = 1,6$ Hz, 1 H, H-2), 4,06 (d, $J_{\text{gem}} = 7,5$ Hz, 1 H, H-6), 3,84 (d, $J_{\text{gem}} = 7,5$ Hz, $J_{6,5} = 4,5$ Hz, 1 H, H-6), 3,55 (dd, $J_{3,4} = 2,0$ Hz, $J_{2,3} = 4,6$ Hz, 1 H, H-3), 2,27 (dd, $J_{4,3} = 2$ Hz, $J_{4,5} = 4,5$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 163,5 (C=O), 150,5 (C, aromático), 135,0 (C, aromático), 130,3 (CH, aromático), 123,5 (CH, aromático), 99,5 (CH, C-1), 70,4 (CH, C-2), 69,1 (CH_2 , C-6), 67,5 (CH, C-5), 50,0 (CH, C-4), 47,7 (CH, C-3).

Síntesis derivado epoxi acetilado 61.



0,23 mmol, 80 %).

Una muestra de **59** (50 mg, 0,29 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL). A dicha solución se agregó *m*-CPBA (200 mg, 1,16 mmol) y se dejó agitando durante 5 días a 18 °C. Luego, se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío. Al crudo de reacción se lo trató con diazometano y finalmente se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuestos **61** (43 mg,

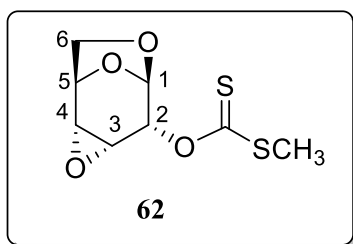
61: Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{31} = -65.3$ (c 0,05, CHCl_3).

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3100, 2967, 2910, 1750, 1720, 1655, 1460, 1438, 1208, 1050.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,27 (d, $J_{1,3} = 2,2$ Hz, 1H, H-1), 4,76 (dd, $J_{5,6\text{exo}} = 4,6$ Hz, $J_{5,4} = 1,7$ Hz, 1H, H-5), 4,63 (d, $J_{2,3} = 4,4$ Hz, 1H, H-2), 3,99 (d, $J_{\text{gem}} = 7,4$ Hz, 1H, H-6), 3,78 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,4$, $J_{6,5} = 4,6$ Hz, 1H, H-6), 3,41 (dd, $J_{3,1} = 2,2$, $J_{3,2} = 4,3$ Hz, 1H, H-3), 3,19 (dd, $J_{4,3} = 4,3$, $J_{4,5} = 1,7$ Hz, 1H, H-4), 2,17 (3H, s, OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 170,3 (OCOCH_3), 100,0 (CH, C-1), 69,4 (CH, C-5), 67,7 (CH, C-2), 65,5 (CH_2 , C-6), 49,2 (CH, C-4), 46,7 (CH, C-3), 20,7 (OCOCH_3).

Síntesis xantato 62



Una muestra del compuesto **53** (42 mg, 0,29 mmol) disuelta en THF anhidro (2 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (14 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS_2 (0,048 mL, 0,812 mmol) y por último ICH_3 (0,063 mL, 1,05 mmol). Luego de 3 h, se

agregó una solución saturada de NH_4Cl (0,2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (4 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (0,8 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **62** (54 mg, 0,23 mmol) con un rendimiento del 80%.

62: Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{30} = -120,02$ (c 0,6, CHCl_3).

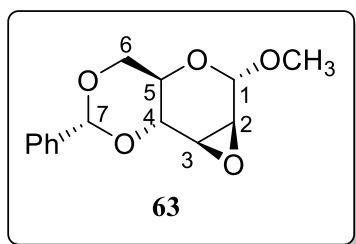
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 1747, 1213 (C=S), 1141, 1072.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,46 (dd, $J_{2,3} = 4,2$, $J_{2,4} = 0,6$ Hz, 1H, H-2), 5,42 (d, $J_{1,3} = 2$ Hz, 1H, H-1), 4,81 (dd, $J_{5,6\text{exo}} = 4,5$ Hz, $J_{5,4} = 1,4$ Hz, 1H, H-5), 4,02 (d, $J_{\text{gem}} = 7,5$ Hz, 1H, H-6 endo), 3,81 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,5$ Hz, $J_{6\text{exo},5} = 4,5$ Hz, 1H, H-6 exo), 3,57 (m, 1H, H-3), 3,23 (dd, $J_{4,3} = 4,2$ Hz, $J_{4,5} = 1,4$ Hz, 1H, H-4), 2,61 (3H, s, SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 215,6 (C=S), 99,7 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-2), 69,4 (CH, C-5), 65,5 (CH_2 , C-6), 49,1 (CH, C-4), 46,1 (CH, C-3), 19,5 (CH, SCH_3).

EMAR: (m/e) obs: 256,99024. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256,99127.

Síntesis metil 2,3-anhidro-4,6-O-benciliden- α -manopiranosido 63



Una muestra del compuesto **32** (250 mg, 0,89 mmol) disuelta en DMF anhidro (5 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (49 mg, 2,07 mmol) en DMF anhidro (20 mL). Se dejó agitando 45 minutos y luego se agregó una solución de TsIm en DMF (7 mL) gota a gota durante 1h. Transcurridas 2 h, la

mezcla se volcó sobre H_2O -hielo (4:1) y los cristales resultantes se filtraron por succión. Se recrystalizó de CH_3OH , obteniéndose 165 mg de 63 (0,62 mmol, 70%).

17a: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,50 (m, 2H, aromáticos), 7,37 (m, 3H, aromáticos), 5,57 (s, 1H, H-7), 4,90 (s, 1H, H-1), 4,25 (m, 1H, H-6), 3,70 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3,46 (d, 1H, $J_{2,3} = 3,7$ Hz, H-5), 3,45 (s, 3H, COCH_3), 3,15 (d, 1H, $J_{3,2} = 3,7$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 136,9 (C-aromático), 128,9 (C-aromático), 128,0 (2C, C-aromático), 125,9 (2C, C-aromático), 102,0 (CH, C-7), 96,6 (CH, C-1), 74,6 (CH, C-4), 69,1 (CH_2 , C-6), 61,4 (CH, C-5), 55,4 (OCH_3), 53,5 (CH, C-2), 50,2 (CH, C-3).

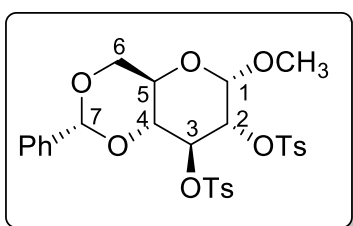
Preparación de p-tolilsulfonilimidazol (TsIm)²²⁰

A una solución de imidazol (28 g, 411,91 mmol) en CHCl_3 (300 mL) se agregó lentamente a T ambiente TsCl (40 g, 209,73 mmol). Se agitó durante 25 minutos y se

dejó reposar durante 1 h. se filtró por succión y el filtrado obtenido se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada NaHCO_3 y con H_2O . Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó de tolueno-hexano, generando 42,86 g de p-tolilsulfonilimidazol (92%).

Los datos espectroscópicos de **63** coinciden con los publicados en la literatura científica.^{259,260}

Síntesis derivado ditosilado

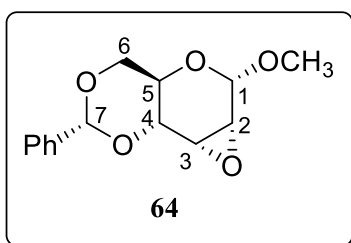


El compuesto **32** (330 mg, 1,17 mmol) se disolvió en piridina anhidra (2,9 mL) y la solución se enfrió en baño de hielo. A esta solución se adicionó TsCl (356,5 mg, 1,87 mmol) lentamente y se deja a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de argon por 5 días. La mezcla

de reacción se diluyó con CHCl_3 y se volvió sobre una mezcla de H_2O -hielo (4:1). El producto se extrajo con CHCl_3 la fase orgánica se lavó con soluciones de H_2SO_4 5%, NaHCO_3 5%, KOH 2% y NaCl saturada. El crudo se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto sólido obtenido (489 mg, 0,83 mmol) se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación previa.

Los datos espectroscópicos del derivado ditosilado coinciden con los publicados en la literatura científica.^{259,260}

Síntesis metil 2,3-anhídrido-4,6-O-benciliden- α -alopíranósido **64**



El di-O-tosil derivado (489 mg, 0,83 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL) y se adicionó a 0 °C, NaOCH_3 (171 mg, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 h. A continuación, se extrajo con CHCl_3 y la fase orgánica se lavó con H_2O destilada. El crudo

obtenido se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvente presión reducida. El producto sólido se purificó por recrystalización en CH_2Cl_2 : Et_2O obteniéndose **18** (109 mg, 0,42 mmol) con 50% de rendimiento.

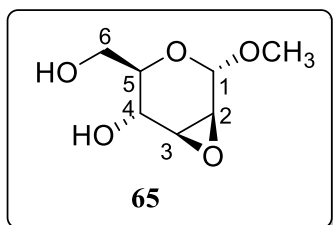
64: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,34 - 7,52 (m, 5H, aromáticos), 5,57 (s, 1H, H-7), 4,89 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,8$ Hz, H-1), 4,24 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9,8$ Hz, $J_{6,5} = 4,8$ Hz, H-6), 4,09 (m, 1H, H-4, H-5), 3,95 (d, 1H, $J_{4,5} = 8,9$ Hz, H-4), 3,68 (dd, 1H, $J_{6,5} = J_{\text{gem}} = 9,8$ Hz, H-6), 3,49 – 3,65 (m, 2H, H-2, H-3), 3,47 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 137,1 (C-aromático), 129,1 (C-aromático), 128,2 (2C, C-aromáticos), 126,2 (2C, C-aromáticos), 102,7 (CH, C-7), 95,2 (CH, C-1), 77,8 (CH, C-4), 68,8 (CH_2 , C-6), 59,9 (CH, C-5), 55,7 (OCH_3), 53,0 (CH, C-3), 50,2 (CH, C-2).

Los datos espectroscópicos de **64** coinciden con los publicados en la literatura científica.^{259,260}

Síntesis metil 2,3-anhidro- α -D-manopiranosido **65**



El compuesto **63** (30 mg, 0,11 mmol) se disolvió en una mezcla de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$ (50:50) y se agregaron dos gotas de H_2SO_4 98%. Se dejó agitando durante 30 minutos. Luego, se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de NaHCO_3 (5 mL) y solución saturada de NaCl (5 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna para dar lugar al compuesto **65** (14 mg, 0,08 mmol) con un rendimiento del 70%.

65: Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{24} = +82$ (c 0,88, CHCl_3).

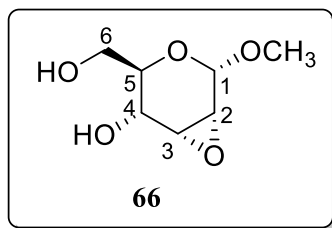
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3404 (OH), 2920, 1448, 1377, 1114, 1076, 1028.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 4,89 (s, 1H, H-1), 3,87 (d, $J_{4,5} = 9,2$ Hz, 1H, H-4), 3,78 (m, 2H, H-6, H-6), 3,50-3,65 (m, 1H, H-5), 3,46 (s, 3H, OCH_3), 3,32 (d, 1H, $J_{2,3} = 3,7$ Hz, H-2), 3,13 (d, 1H, $J_{3,2} = 3,7$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 96,0 (CH, C-1), 68,9 (CH, C-5), 62,9 (CH_2 , C-6), 62,7 (CH, C-4), 55,7 (OCH_3), 55,3 (CH, C-3), 48,9 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) obs: 199,05866. (m/e) calc. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 199,05769.

Síntesis metil 2,3-anhidro- α -D-alopiranosido **66**



Se preparó una solución del compuesto **17b** (33 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 :*i*-ProOH (80:20) (3.5 mL) y se le adicionó $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{Si}_2\text{O}$ (33 mg, secado a 105 °C por 10 h antes de ser usado). Luego de 48 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de placa sinterizada con Celite y se concentró el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar lugar al compuesto **20a** (13 mg, 0,07 mmol) con un 60% de rendimiento.

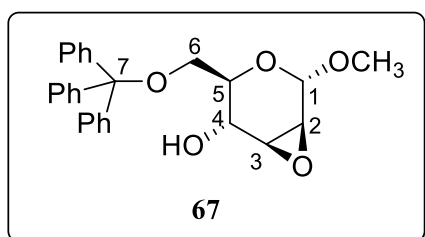
20a: Sólido cristalino blanco.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 4,91 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,1$ Hz, H-1), 3,99 (d, 1H, $J_{5,4} = 8,8$ Hz, H-4), 3,86 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, $J_{6,5} = 3,9$ Hz, H-6), 3,80 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, $J_{6,5} = 3,9$ Hz, H-6), 3,60 - 3,70 (m, 1H, H-5), 3,57 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3,1$ Hz, $J_{2,3} = 4,2$ Hz, H-2), 3,49 (dd, 1H, $J_{3,2} = 4,2$ Hz, $J_{3,1} = 3,9$ Hz, H-3), 3,46 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 94,6 (CH, C-1), 87,6 (CH, C-7), 69,0 (CH, C-5), 65,9 (CH, C-5), 62,2 (CH_2 , C-6), 55,8 (OCH_3), 55,6 (CH, C-2), 54,0 (CH, C-3).

Los datos espectroscópicos de **66** coinciden con los publicados en la literatura científica.²⁶³

Síntesis metil 2,3-anhidro-6-trítill- α -D-manopiranosido **67**



El compuesto **65** (70 mg, 0,40 mmol) se disolvió en DMF anhidro (2 mL) y se adicionó TrCl (122 mg, 0,44 mmol), DMAP (2,4 mg, 0,02 mmol) y Et_3N (100 μl). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 12 h. Luego, se volcó sobre H_2O -hielo. La fase orgánica

se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (2 mL) y agua (2 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **67** (37mg, 0,09 mmol) con 60% de rendimiento.

67: Sólido cristalino blanco. P.f.= 110-111° C (CH_2Cl_2 /Hexano). $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = + 6,5$ (c 0,34, CHCl_3)

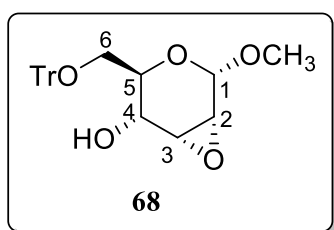
IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}) = 3491 (OH), 2926, 1448, 1076.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,26 - 7,43 (15H, m, aromáticos), 4,81 (s, 1H, H-1), 3,69 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 9,2 Hz, $J_{4,3}$ = 3,5 Hz, H-4), 3,58 (m, 1H, H-5), 3,44 (dd, 1H, J_{gem} = 9,6 Hz, $J_{6,5}$ = 5,1 Hz, H-6), 3,40 (s, 3H, OCH_3), 3,24 (m, 2H, H-2, H-6), 3,07 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 3,5 Hz, H-3), 2,72 (d, 1H, $J_{\text{OH},4}$ = 3,15 Hz, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 143,3 (C- aromáticos), 128,5 (C- aromáticos), 128,0 (C- aromáticos), 127,3 (C- aromáticos), 95,9 (CH, C-1), 87,6 (CH, C-7), 67,1 (CH, C-5), 65,8 (CH_2 , C-6), 65,5 (CH, C-4), 55,6 (OCH_3), 54,9 (CH, C-2), 49,7 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) obs: 441,16689. (m/e) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441,16725.

Síntesis metil 2,3-anhidro-6-trítíl- α -D-alopiranosido **68**



El compuesto **66** (13 mg, 0,07mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL) y se adicionó TrCl (22 mg, 0,08 mmol), DMAP (0,4 mg, 0,004 mmol) y Et_3N (17 μl). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 12 h. Luego, se volcó sobre H_2O -hielo. La fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (1 mL) y agua (1 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **68** (10,9 mg, 0,03 mmol) con 40% de rendimiento.

68: Sólido cristalino blanco. P.f.= 149-150° C (CH_2Cl_2 /Hexano). $[\alpha]_{\text{D}}^{32}$ = + 34,9 (c 0,38, CHCl_3)

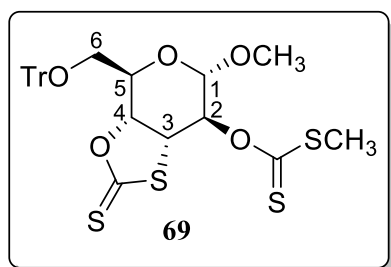
IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}) = 3479 (OH), 2920, 1448, 1062.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 7,22 - 7,47 (15H, m, aromáticos), 4,91 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3,2 Hz, H-1), 3,88 (m, 1H, H-4), 3,78 (m, 1H, H-5), 3,55 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 4,2 Hz, $J_{2,1}$ = 3,2 Hz, H-2), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,39 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 4,2 Hz, $J_{3,1}$ = 1,7 Hz, H-3), 3,32 (m, 2H, H-6, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 143,7 (C- aromáticos), 128,7 (C- aromáticos), 127,9 (C- aromáticos), 127, 1(C- aromáticos), 94,4 (CH, C-1), 87,0 (CH, C-7), 67,9 (CH, C-5), 67,2 (CH, C-4), 64,0 (CH_2 , C-6), 55,6 (OCH_3), 55,4 (CH, C-2), 53,8 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) obs: 441,16776. (m/e) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441,16725.

Síntesis xantato cíclico reordenado **69**



Una muestra del compuesto **67** (45 mg, 0,11 mmol) disuelta en THF anhidro (2 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (5,2 mg, 0,22 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS₂ (18 µL, 0,30 mmol). Transcurrida 1 h se adicionó ICH₃ (24 µL, 0,38

mmol). Luego de 2 h, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (0,2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (3 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **69** (23,4 mg, 0,07 mmol) con un rendimiento del 65%.

21: Aceite Amarillo. $[\alpha]_D^{31} = +45,6$ (c 0,650, CHCl₃).

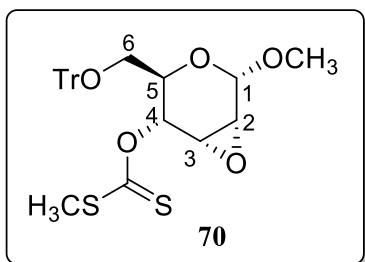
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 2920, 2850, 1194 (C=S).

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 7,22 - 7,47 (m, 15H, aromáticos), 5,96 (dd, 1H, $J_{2,3} = 5,4$ Hz, $^3J_{2,1} = 2,7$ Hz, H-2), 5,15 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8,8$ Hz, $J_{4,3} = 6,7$ Hz, H-4), 4,92 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,7$ Hz, H-1), 4,46 (dd, 1H, $J_{3,4} = 6,7$ Hz, $J_{3,2} = 5,4$ Hz, H-3), 4,32 (m, 1H, H-5), 3,52 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{6,5} = 2,7$ Hz, H-6), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 3,36 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{6,5} = 5,7$ Hz, H-6), 2,60 (s, 3H, SCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 214,8 (C=SSCH₃), 209,19 (C=S), 143,6 (C-aromáticos), 128,7 (C-aromáticos), 127,9 (C-aromáticos), 127,1 (C-aromáticos), 98,9 (CH, C-1), 87,0 (CH, C-7), 83,5 (CH, C-4), 72,1 (CH, C-5), 75,6 (CH, C-2), 66,4 (CH, C-5), 63,4 (CH₂, C-6), 55,8 (OCH₃), 19,4 (SCH₃), 49,9 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) obs: 607,07061. (m/e) calc. para C₂₉H₂₈NaO₅S₄ [M+Na]⁺: 607,07118.

Síntesis xantato 70



Una muestra del compuesto **68** (15 mg, 0,04 mmol) disuelta en THF anhidro (1 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (1,7 mg, 0,07 mmol) en THF anhidro (2 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS₂ (6 µL, 0,10 mmol) y por último ICH₃ (8 µL, 0,13 mmol). Luego de 3 h, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (0,15 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (3 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (0,6 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **70** (8 mg, 0,02 mmol) con un rendimiento del 45%.

70: Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{32} = +105.2$ (c 0,225, CHCl₃).

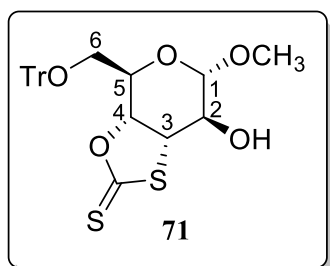
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2920, 2848, 1209 (C=S), 1060.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 7,24 - 7,44 (m, 15H, aromáticos), 6,10 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,9$ Hz, $J_{4,3} = 1,7$ Hz, H-4), 5,01 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,2$ Hz, H-1), 4,57 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 9,9$ Hz, $J_{5,6} = 4,7$ Hz, $J_{5,3} = 1,6$ Hz, H-5), 3,77 (dd, 1H, $J_{3,2} = 4,1$ Hz, $J_{3,4} = 1,7$ Hz, H-3), 3,58 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4,1$ Hz, $J_{2,1} = 3,2$ Hz, H-2), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 3,27 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,5$ Hz, $J_{6,5} = 1,6$ Hz, H-6), 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,5$ Hz, $J_{6,5} = 4,7$ Hz, H-6), 2,38 (s, 3H, SCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 143,7 (C- aromáticos), 128,7 (C- aromáticos), 127,9 (C- aromático), 127, 6 (C- aromático), 126,9 (C- aromático), 214,9 (C=SSCH₃), 95,5 (CH, C-1), 86,4 (CH, C-7), 76,6 (CH, C-4), 65,8 (CH, C-5), 62,0 (CH₂, C-6), 55,7 (OCH₃), 55,1 (CH, C-2), 50,8 (CH, C-3), 18,8 (SCH₃).

EMAR: (m/e) obs: 531,12728. (m/e) calc. para C₂₈H₂₈O₅S₂Na [M+Na]⁺: 531,12704.

Síntesis xantato cíclico reordenado 71



Una muestra del compuesto **67** (45 mg, 0,11 mmol) disuelta en THF anhidro (2 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (5,2 mg, 0,22 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó CS₂ (18 µL, 0,30 mmol). Luego de 3 h, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (0,2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (3 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1 mL) y se extrajo nuevamente. Luego, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **71** (23,4 mg, 0,07 mmol) con un rendimiento del 65%.

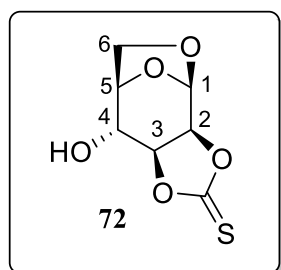
21: Aceite Amarillo. $[\alpha]_D^{31} = +18,5$ (c 0,2, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 2920, 2850, 1194 (C=S).

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 7,27 - 7,47 (m, 15H, aromáticos), 5,08 (m, 1H, H-4), 5,96 (dd, 1H, $J_{2,3} = 5,4$ Hz, $^3J_{2,1} = 2,7$ Hz, H-2), 4,69 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1), 4,22 (m, 1H, H-5), 3,87 (m, 2H, H-2, H-3), 3,53 (s, 3H, OCH₃), 3,47 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,3$ Hz, $J_{6,5} = 3,3$ Hz, H-6), 3,37 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,3$ Hz, $J_{6,5} = 5,7$ Hz, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 210,7 (C=S), 143,4 (C-aromáticos), 129,2 (C-aromáticos), 128,6 (C-aromáticos), 127,2 (C-aromáticos), 102,7 (CH, C-1), 87,6 (CH, C-4), 87,1 (CH, C-7), 72,1 (CH, C-5), 72,0 (CH, C-2), 68,6 (CH, C-5), 64,0 (CH₂, C-6), 55,9 (OCH₃), 52,9 (CH, C-3).

Síntesis compuesto 72



El compuesto **43** (21 mg, 0,09 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) y se adicionó TMSOTf (4 gotas). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Luego, se volcó sobre una solución de NaHCO₃ saturada (2 mL) y se extrajo la fase orgánica con AcOEt (3 x 5 A continuación, se evaporó el solvente a presión

reducida y se purificó por cromatografía en columna, recuperándose únicamente la fracción **72** (3 mg, 0,01 mmol) con un 14% de rendimiento.

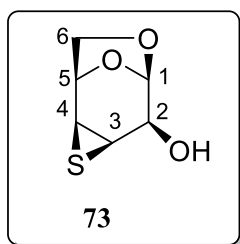
17: aceite amarillo.

IR (film): ν_{\max} (cm^{-1}) = 2960 (OH), 2356, 1421, 1330, 1246, 1206, 1160, 841.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,66 (s, 1H, H-1), 5,16 (s, 1H, H-4), 4,91(m, 1H, H-3, H-2, H-5), 4,08 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=8,6$ Hz, H-6), 3,96 (1H, dd, $J_{\text{gem}}=8,6\text{Hz}$, $J_{6\text{exo-5}}=5,9$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 188,2 (C=S), 96,8 (CH, C-1), 78,8 (CH, C-4), 77,2 (CH, C-3), 74,8 (CH, C-2), 73,8 (CH, C-5), 65,3 (CH_2 , C-6).

Síntesis episulfuro **73**



El compuesto **44** (70 mg, 0,23 mmol) se disolvió en CH_3OH anhidro (7 mL) y se adicionó K_2CO_3 (47 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Luego, se filtró sobre un embudo de placa sinterizada con Celite y se lavó con CH_3OH . A continuación, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **73** (11 mg, 0,07 mmol) con un 30% de rendimiento.

73: Sólido cristalino blanco. P.f.= 149-150° C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -43.75$ (c 0.525, CHCl_3).

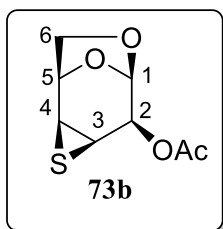
IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}) = 3456 (OH), 2937, 1462, 1338, 1286, 1138, 1105, 1058, 910.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,22 (d, $J_{1,2} = 3,8$ Hz, 1H, H-1), 5,03 (dd, $J_{5,4} = 6,6$ Hz, $J_{5,6} = 4,4$ Hz, 1H, H-5), 4,12 (m, 1H, H-2), 3,92 (d, $J_{\text{gem}} = 7,0$ Hz, 1H, H-6endo), 3,84 (t, $J_{4,3}=J_{4,5}= 6,6$ Hz, 1H, H-4), 3,55 (dd, $J_{6\text{exo},5} = 4,4$ Hz, $J_{\text{gem}}= 7,0$ Hz, 1H, H-6exo), 3,35 (t, $J_{3,2}=J_{3,4} = 6,6$ Hz, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 97,8 (CH, C-1), 71,8 (CH, C-5), 67,9 (CH_2 , C-6), 66,5 (CH, C-2), 42,6 (CH, C-4), 35,4 (CH, C-3).

El compuesto **73** resultó ser inestable a los estudios de masa por lo que se procedió a la síntesis y análisis de su derivado acetilado.

Síntesis episulfuro acetilado 73b



El compuesto **73** (10 mg, 0.06 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) y se adicionó piridina destilada (0,2 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se agregó Ac_2O (0.4 mL, 3,57 mmol) y se dejó agitando durante 24 h bajo atmósfera de argón. Luego, la mezcla de reacción trató con HCl 50% (0.5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvent a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar lugar al derivado acetilado **73b** (7,7 mg, 0,04 mmol) con un 67% de rendimiento.

73b: Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{32} = -10.27$ (c 0,23, CHCl_3).

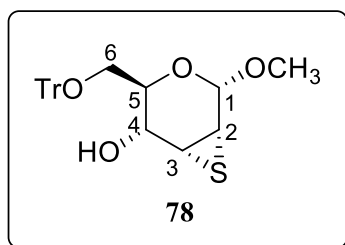
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 2924, 2850, 1737 (C=O), 1371, 1232, 1139, 1049.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 5,36 (d, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 1H, H-1), 5,17 (dd, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2), 5,04 (dd, $J_{5,4} = 6,5$ Hz, $J_{5,6\text{exo}} = 4,3$ Hz, 1H, H-5), 4,05 (d, $J_{\text{gem}} = 7,0$ Hz, 1H, H-6endo), 3,65 (t, $J_{4,3} = J_{4,5} = 6,5$ Hz, 1H, H-4), 3,59 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,0$ Hz, $J_{6\text{exo},5} = 4,3$ Hz, 1H, H-6exo), 3,33 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 6,5$ Hz, 1H, H-3), 2,18 (3H, s, SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 70,6 (C=O), 96,1 (CH, C-1), 72,1 (CH, C-5), 69,7 (CH, C-2), 68,5 (CH_2 , C-6), 40,6 (CH, C-4), 30,3 (CH, C-3), 20,9 (SCH_3).

EMAR: (m/e) obs: 225,02004. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 225,01920.

Síntesis episulfuro 78



El compuesto **69** (26 mg, 0,05 mmol) se disolvió en CH_3OH anhidro (1,5 mL) y se adicionó K_2CO_3 (9,2 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Luego, se filtró sobre un embudo de placa sinterizada con Celite y se lavó con CH_3OH . A continuación, se evaporó el solvente

a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **78** (18 mg, 0,03 mmol) con un 67% de rendimiento.

78: Sólido cristalino blanco. P.f. = 165-166 °C (CH₂Cl₂/Hexano). $[\alpha]_D^{31} = -51.44$ (c 0,390, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3441 (OH), 2916, 2848, 1446, 1058.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 7,21 - 7,46 (m, 15H, aromáticos), 5,17 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1), 4,10 (m, 1H, H-4), 3,68 - 3,61 (m, 2H, H-2, H-5), 3,56 (dd, 1H, $J_{3,4} = 6,6$ Hz, $J_{3,2} = 4,0$ Hz, H-3), 3,48 (s, 3H, OCH₃), 3,34 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,0$ Hz, $J_{6,5} = 3,5$ Hz, H-6), 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,0$ Hz, $J_{6,5} = 5,8$ Hz, H-6), 1,69 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, OH).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 143,8 (C- aromáticos), 128,7 (C- aromáticos), 127, 8 (C- aromático), 127,1 (C- aromático), 93,4 (CH, C-1), 86,9 (CH, C-7), 66,7 (CH, C-5), 66,4 (CH, C-4), 63,8 (CH₂, C-6), 55,4 (OCH₃), 40,8 (CH, C-3), 40,0 (CH, C-2).

EMAR: (m/e) obs: 457,14492. (m/e) calc. para C₂₆H₂₆NaO₄S [M+Na]⁺: 457,14440.



1. Fitzgerald, N. D. "Chemistry challenges to enable a sustainable bioeconomy". *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, 1, 1-3.
2. <https://www.ecointeligencia.com/2016/12/bioeconomia/>
3. Rodríguez G. A.; Mondaini A. O.; Hitschfeld M. A. "Bioeconomía en América Latina y el Caribe: Contexto global y regional y perspectivas". Editorial Cepal Serie Desarrollo Productivo N°215, **2017**.
4. <http://www.fundacionmelior.org/content/tema/quees-la-bioeconomia-o-economia-ecologica>
5. <http://www.bioeconomia.mincyt.gob.ar/bioeconomia-argentina>
6. https://ec.europa.eu/research/bioeconomy/pdf/ec_bioeconomy_strategy_2018.pdf
7. Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Química verde en latinoamérica: Conversión de papel de desecho en productos de alto valor agregado". Eds. Tundo, P.; Hoyos de Rossi, R. Green Chemistry Series N° 11. IUPAC: Córdoba, **2004**, 204-217.
8. Clark, J. "Chemistry goes green". *Nat. Chem.*, **2009**, 1, 12-13.
9. Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M. "Fuentes alternativas de materia prima". *Educ. quím.*, **2013**, 24, 1-8.
10. Lichtenthaler, F. W. "Unsaturated O- and N- Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks". *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 728-737.
11. Kaur, S.; Dhillon, G. S.; Brar, S. K. "Increasing Trend towards Production of High Value Bioproducts from Biomass Feedstocks". *Int. J. Waste Resources*, **2013**, 3, 1-2.
12. Lin, G.; You, Q.; Cheng, J. "Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action". John Wiley & Sons: New York, **2011**. Capítulo 1.
13. Burt, M. J. "Modular phospholane ligands in asymmetric catalysis". *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 363-372.
14. Lehninger, A.; Nelson, D.; Cox, M. Principios de Bioquímica. 2ª Edición, Ediciones Omega S. A.: Barcelona, **1995**.
15. Patocka, J.; Dovorák, A. "Biomedical aspects of chiral molecules". *J. Appl. Biomed.*, **2004**, 2, 95-100.
16. Caner, H.; Groner, E.; Levy, L. "Trends in the development of chiral drugs". *DDT*, **2004**, 9, 105-107.
17. Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. "Enantioselective perception of chiral odorants". *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, 14, 1-42.
18. Wedig, M.; Laug, S.; Christians, T.; Thunhorst, M.; Holzgrabe, U. "Do we know the mechanism of chiral recognition between cyclodextrins and analytes?". *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2002**, 27, 531-540.
19. Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. "Chiral drugs. An overview". *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, 2, 85-100.

20. Crossley, R. "The Relevance of Chirality to the Study of Biological Activity". *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8155-8178.
21. Baumann, P.; Zullino, D. F.; Eap, C. B., "Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram", *European neuropsychopharmacology*, **2002**, 12, 433-444.
22. Hutt, A. J.; Valentová, J. "The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates". *Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae.*, **2003**, 50, 7-23.
23. Kotha, S. "Opportunities in Asymmetric Synthesis: An Industrial Prospect". *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3639-3662.
24. Mohacsi, E.; Leimgruber, W. "(S)-(-)- α -(1-naphtyl)ethylamine". *Org. Synth.*, **1988**, 6, 826-829.
25. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. "Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms". Springer Science & Business Media, **2007**.
26. Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. "Principles and applications of asymmetric synthesis". John Wiley & Sons: New York, **2001**.
27. Pracejus, H., "Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern". *Eur. J. Org. Chem.*, **1960**, 634, 9-22.
28. Gage, J. R.; Evans, D. A., "Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary (2S, 3S)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid", *Org. Synth. Coll. VIII.*, **1993**, 8, 339-343.
29. Testero, S. A.; Spanevello, R. A., "Enantiospecific Approach toward Pentalenolactone", *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3793-3796.
30. Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. "Asymmetric synthesis". Blackie Academic & Professional: Glasgow, **1994**.
31. Brown, H. C.; Jadhav, P. K., "B-Allyldiisocaranylborane: a new, remarkable enantioselective allylborating agent for prochiral aldehydes. Synthesis of homoallylic alcohols approaching 100% enantiomeric purities", *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4089-4091.
32. Noyori, R. "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis". *John Wiley & Sons: New York*, **1994**.
33. Kagan, H. B.; Riant, O. "Catalytic Asymmetric Diels Alder reactions". *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1007-1019.
34. Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Garner, C.; Sellers, T. G. "Chiral relay auxiliaries". *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1501-1506.
35. List, B. "Organocatalysis". *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5413-5415.
36. Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. "Organocatalysed Strecker reactions". *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1219-1234.
37. Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V.; Burk, M. J. Beyond nature's chiral pool: enantioselective catalysis in industry. *Science*, **1993**, 259, 479-482.

38. Klar, U.; Röhr, B.; Kuczynski, F.; Schwede, W.; Berger, M.; Skuballa, W.; Buchmann, B. "Efficient Chiral Pool Synthesis of the C1-C6 Fragment of Epothilones". *Synthesis*, **2005**, 301-305.
39. Delmer, D. P.; Amor, Y. "Cellulose biosynthesis". *Plant Cell.*, **1995**, 7, 987-1000.
40. www.rosario.gob.ar/ArchivosWeb/libro%20PAR_10%2002.pdf
41. <http://waste.ideal.es/papel.htm>
42. Witczak, Z. J. "Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications". ATLPress, Inc. Science Publishers: Mount Prospect, **1994**, 3-16.
43. Czernik, S.; Bridgwater, A. "Overview of Applications of Biomass Fast Pyrolysis Oil". *Energy Fuels*. **2004**, 18, 590-598.
44. Bridgwater, A. V. "Thermal conversion of biomass and waste: The Status". *Bio-Energy Research Group, Aston University, Birmingham*, **2003**.
45. Tsuchiya, Y.; Sumi, K. "Thermal decomposition products of cellulose". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1970**, 14, 2003-2013.
46. Wodley, F. A. "Pyrolysis products of untreated and flame retardant-treated α -cellulose and levoglucosan". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1971**, 15, 835-851.
47. Halpern, J.; Riffer, R.; Broido, A. "Levoglucosenone (1,6-anhydro-3,4- Δ^3 - β DPyranosen- 2-one). A major product of the acid-catalyzed pyrolysis of cellulose and related carbohydrates". *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 204-209.
48. Shafizadeh, F.; Fu, Y. L. "Pyrolysis of cellulose". *Carbohydr. Res.*, **1973**, 29, 113- 122.
49. Shibasaki, M.; Takahashi, K.; Kuno, H.; Honda, I.; Matsushita, H. "Synthesis of levoglucosenone". *Chem. Lett.*, **1990**, 307-310.
50. Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. "Back to the sugars: A new enantio and diastereocontrolled route to hexoses from furfural". *Synthesis*, **1999**, 341-358.
51. De Bruyn, M.; Fan, J.; Budarin, V.; Macquarrie, D.; Gomez, L.; Simister, R.; Farmer, T.; Raverty, W.; McQueen-Mason, S.; Clark, J. "A new perspective in bio-refining: levoglucosenone and cleaner lignin from waste biorefinery hydrolysis lignin by selective conversion of residual saccharides". *Energy Environ. Sci.*, **2016**, 9, 2571-2574.
52. Shafizadeh, F.; Furneaux, R. H.; Stevenson, T. T. "Some reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1979**, 71, 169-191.
53. Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L., **1996**, "A Facile Entry into Naphthopyran Quinones via an Annelation Reaction of Levoglucosenone. The Total Synthesis of (-)-Hongonin1". *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 459-464.
54. Meng, X.; Zhang, H.; Liu, C.; Xiao, R. "Comparison of acids and sulfates for producing levoglucosan and levoglucosenone by selective catalytic fast pyrolysis of cellulose using Py-GC/MS". *Energy Fuels*, **2016**, 30, 8369-8376.
55. Kudo, S.; Zhou, Z.; Norinaga, K.; Hayashi, J. "Efficient levoglucosenone production by catalytic pyrolysis of cellulose mixed with ionic liquid". *Green Chem.*, **2011**, 13, 3306-3311.

56. Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "An efficient microwave-assisted green transformation of cellulose into levoglucosenone. Advantages of the use of an experimental design approach". *Green Chem.* **2007**, 9, 1137-1140.
57. Brimacombe, J. S.; Hunedy, F.; Tucker, L. C. "The stereochemistry of the reduction of 1, 6-anhydro-3, 4-dideoxy- β -D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) with lithium aluminium hydride". *Carbohydr. Res.* **1978**, 60, C11-12.
58. Gelas-Mialhe, Y.; Gelas, J.; Avenel, D.; Brahmi, R.; Gillier-Pandraud, H. "Novel routes to branched-chain and amino-sugars from levoglucosenone, a chiral synthon available from cellulose, structural determination at quaternary carbon atom by X-ray diffraction". *Heterocycles*, **1986**, 24, 931-934.
59. Shafizadeh, F.; Ward, D. D.; Pang, D. "Michael-addition reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1982**, 102, 217-230.
60. Ward, D. D.; Shafizadeh, F. "Cycloaddition "4+ 2" reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1981**, 95, 155-176.
61. Shafizadeh, F.; Essig, M. G.; Ward, D. D. "Additional reactions of levoglucosenone", *Carbohydr. Res.*, **1983**, 114, 71-82.
62. Bhaté, P.; Horton, D. "Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone", *Carbohydr. Res.*, **1983**, 122, 189-199.
63. Blake, A. J.; Forsyth, A. C.; Paton, R. M. "Regio-and face-selective 1, 3-dipolar cycloadditions to levoglucosenone". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 0, 440-442.
64. Blake, A. J.; Cook, T. A.; Forsyth, A. C.; Gould, R. O.; Paton, R. M. "1, 3-dipolar cycloaddition reactions of levoglucosenone". *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8053-8064.
65. Ward, D. D.; Shafizadeh, F. "Bromination of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1981**, 93, 284-287.
66. Efremov, A. "Transformations of levoglucosenone at the anhydroglucoside bond". *Chemistry of natural compounds*, **1998**, 34, 582-589.
67. Yamada, S.; Ishikawa, H.; Matsumoto, M. "An unusual photochemical extrusion of carbon dioxide from laevoglucosenone derivatives via carbene intermediates". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 2155-2156.
68. Comba, M. B.; Tsai, Y. h.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. "Levoglucosenone and Its New Applications: Valorization of Cellulose Residues". *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 590-604.
69. Steunenbergh, P.; Jeanneret, V.; Zhu, Y.-H.; Vogel, P. "C (1 \rightarrow 4)-linked disaccharides through carbonylative Stille cross-coupling". *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 337-346.
70. Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chojnacki, J. "C-Disaccharides I. Stereoselective approach to β -(1 \rightarrow 4)-3-deoxy-C-disaccharides from levoglucosenone", *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2215-2218.
71. Zhu, Y.-H.; Vogel, P. "Convergent synthesis of (1 \rightarrow 2)-and (1 \rightarrow 4)-C-linked imino disaccharides", *Chem. Commun.*, **1999**, 1873-1874.

72. Becker, B.; Thimm, J.; Thiem, J.. "Synthesis of functionalized thiodisaccharides by conjugate addition". *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 1179-1181.
73. Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q., "Thiosugars II. A novel approach to thiodisaccharides The synthesis of 3-deoxy-4-thiocellobiose from levoglucosenone", *Carbohydr. Res.*, **1997**, *301*, 167-175.
74. Brill, W. K.; De Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. "Solid-phase synthesis of levoglucosan derivatives", *Synlett*, **1998**, 1085-1090.
75. Samet, A. V. Y., A. N.; Ugrak, B. I.; Vorontsova, L. G.; Kurella, M. G.; Semenov, V. V. Z., N. D., "Synthesis of Heterocyclic Systems with a Carbohydrate Fragment. Part 3. Synthesis and structure of fused pyrimidine systems on the basis of levoglucosenone". *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1996**, 415-418.
76. Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A novel design of a Levoglucosenone derived chiral auxiliary". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8203-8206.
77. Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A chiral auxiliary derived from levoglucosenone in asymmetric Diels-Alder transformations". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6987-6990.
78. Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Highly diastereoselective Diels-Alder reaction using a chiral auxiliary derived from levoglucosenone". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1487-1490.
79. Sarotti, A. M.; Fernández, I.; Spanevello, R. A.; Sierra, M. A.; Suárez, A. G. " π -Stacking Effect on Levoglucosenone Derived Internal Chiral Auxiliaries. A Case of Complete Enantioselectivity Inversion on the Diels-Alder Reaction". *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3389-3392.
80. Sarotti A. M.; Spanevello, R. A.; Duhayon, C.; Tuchagues, J. P.; Suárez, A. G. "Exploring structural effects of levoglucosenone derived chiral auxiliaries in asymmetric Diels-Alder cycloadditions". *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 241-251.
81. Sarotti A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Second generation levoglucosenone derived chiral auxiliaries. Scope and application in asymmetric Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3502-3508.
82. Anastas, P. T.; Williamson, T. C., Eds.; "Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes". Oxford University Press: Oxford, **1998**.
83. Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. "1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 767-796.
84. Botta, M. C.; Biava, H. D.; Spanevello, R. A.; Mata, E. G.; Suárez, A. G. "Development of polymer-supported chiral aminoalcohols derived from biomass and their application to asymmetric alkylation", *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 2186-2189.
85. Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E. "1,3- Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with a Cellulose-Derived Chiral Enone. A Novel Route for Organocatalysts Development". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2556-2559.

86. Corne, V.; Botta, M. C.; Giordano, E. D. V.; Giri, G. F.; Llompart, D. F.; Biava, H. D.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Mata, E. G.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. "Cellulose recycling as a source of raw chirality". *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85*, 1683-1692.
87. Gerosa, G. G.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M. "A joint experimental, *in silico* and NMR studies towards the rational design of iminium-based organocatalyst derived from renewable sources". *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 7626-7634.
88. Giri, G. F.; Danielli, M.; Marinelli, R. A.; Spanevello, R. A. "Cytotoxic effect of levoglucosenone and related derivatives against human hepatocarcinoma cell lines". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 3955-3957.
89. Giri, G. F.; Viarengo, G.; Furlán, R. L. E.; Suárez, A. G.; García Vescovi, E.; Spanevello, R. A. "Soybean hulls, an alternative source of bioactive compounds: Combining pyrolysis with bioguided fractionation". *Ind. Crops Prod.*, **2017**, *105*, 113-123.
90. Tsai, Y.-h.; Borini Etichetti, C. M.; Di Benedetto, C.; Girardini, J. E.; Martins, F. T.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M. "Synthesis of Triazole Derivatives of Levoglucosenone As Promising Anticancer Agents: Effective Exploration of the Chemical Space through retro-aza-Michael//aza-Michael Isomerizations", *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 3516-3528.
91. Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Recent Applications of Levoglucosenone as Chiral Synthons". *Curr. Org. Synth.*, **2012**, *9*, 439-459.
92. Okano, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsumoto, K.; Matsushita, H. "Formal synthesis of (+)-grandisol from levoglucosenone". *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 861-865.
93. Müller, C.; Gómez-Zurita Frau, M. A.; Ballinari, D.; Colombo, S.; Bitto, A.; Martegani, E.; Airoidi, C.; van Neuren, A. S.; Stein, M.; Weiser, J.; Battistini, C.; Peri, F. "Design, synthesis, and biological evaluation of levoglucosenone derived as activation inhibitors". *Chem. Med. Chem.*, **2009**, *4*, 524-528.
94. Brill, W. K.; De Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. "Solid-phase synthesis of levoglucosan derivatives". *Synlett*, **1998**, 1085-1090.
95. Giordano, E. D. V.; Frinchaboy, A.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. "Synthesis of Tri-O-acetyl-D-allal from Levoglucosenone". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4602-4605.
96. Giordano, E. D. V.; Corne, V.; Botta, M. C.; Giri, G. F.; Llompart, D. F.; Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Actas del Segundo Taller Argentino de Ciencias Ambientales: Nuevas tendencias en el aprovechamiento de biomasa". Ed. Sala, L. F. Editorial Zeus. Rosario, **2013**, 296-305.
97. Boons, G.-J.; Hale, K.J. "Organic Synthesis With Carbohydrates". *John Wiley & Sons*: Oxford. **2000**.
98. Witczak, Z.J.; Tatsua, K. Eds. "Carbohydrates Synthons in Natural Products Chemistry. Synthesis, Functionalization, and Applications". *ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, DC, USA.*, **2003**, 841.
99. Sarnik, J.; Czubatka-Bieñkowska, A.; Dziadek, J.; Witczak, Z.J.; Popławski, T. "Thiosugars used as drugs". *Postepy Biochem.*, **2016**, *62*, 526-534.

100. Witczak, Z.J.; Culhane, J.M. "Thiosugars: new perspectives regarding availability and potential biochemical and medicinal applications" *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2005**, 69, 237–244.
101. Witczak, Z. J. "Thio sugars: Biological Relevance Potential New Therapeutics". *Current Med. Chem.* **1999**, 6, 165-178.
102. Witczak, Z. J. "Carbohydrate therapeutics: new developments and strategies". *Carbohydr. Drug Des. ACS Symposium series 932*, **2006**, 25-46 .
103. Capon, R. J.; MacLeod, J. K. J. "5-Thio-D-mannose from the marine sponge *Clathria pyramida*(Lendenfeld). The first example of a naturally occurring 5-thiosugar". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1200-1201.
104. Fahey, J. W.; Zalcman, A. T.; Talalay, P. "The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants". *Phytochemistry*, **2001**, 56, 5-51.
105. Spízek, J.; Novotná, J.; Rezanka, T. "Lincomycin, clindamycin and their applications". *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 64, 455-464.
106. Rezanka, T.; Spízek, J.; Sigler, K. Anti-Infect. "Medicinal Use of Lincosamides and Microbial Resistance to Them". *Agents Med. Chem.* **2007**, 6, 133-144.
107. Morar, M.; Bhullar, K.; Hughes, D. W.; Junop, M.; Wright, G. D. "Structure and Mechanism of the Lincosamide Antibiotic Adenyltransferase LinB". *Structure*. **2009**, 17, 1649-1659.
108. Ramírez, J.; Yu, L.-B.; Li, J.; Braunschweiger, P. G.; Wang, P. G. Bioorg. "Glyco-S-nitrosothiols, a novel class of no donor compounds". *Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2575-2580.
109. Brajeswar, P.; Korytnyk, W. "S-, N-, and O-glycosyl derivatives of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose with hydrophobic aglycons as potential chemotherapeutic agents and N-acetyl-β-D-glucosaminidase inhibitors". *Carbohydr. Res.* **1984**, 126, 27-43.
110. Izumi, M.; Tsuruta, O.; Harayama, S.; Hashimoto, H. "Synthesis of 5-Thio-L-fucose-Containing Disaccharides, as Sequence-Specific Inhibitors, and 2'-Fucosyllactose, as a Substrate of α-L-Fucosidases". *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 992-998.
111. Yuasa, H.; Matsuura, S.; Hashimoto, H. "Synthesis of 5-Thiomannose-containing oligomannoside mimics: Binding abilities to concanavalin A". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1297-1300.
112. Mack, H.; Brossmer, R. "Synthesis of 6-thiosialic acids and 6-thio-N-acetyl-D-neuraminic acid". *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 191-194.
113. Vanlemmens, P.; Postel, D.; Ronco, G.; Villa, P. "Efficient synthesis of 6-thio and 3-thio analogues of Amiprilose and related compounds". *Carbohydr. Res.*, **1996**, 289, 171-178.
114. Arora, S.; Ronsen, B.; Thomas, A. "3,5,6-Substituted derivatives of 1,2-O-isopropylidene-α, D-glucopyranose and intermediates for preparing these derivatives". EP0404136, **1990**, 1-24.
115. Chen, H.-M.; Withers, S. G. "Syntheses of p-nitrophenyl 3- and 4-thio-β-D-glycopyranosides". *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345, 2596-2604.
116. Guthrie, R. D.; Irvine, R. W. "A facile synthesis of D-allal and its derivatives". *Carbohydr. Res.*, **1979**, 72, 285-288.

117. Wittman, M. D.; Halcomb R. L.; Danishefsky, S. J.; Golik, J.; Vyas, D. J. "A route to glycals in the allal and gulal series: synthesis of the thiosugar of esperamicin A1". *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1979-1981.
118. Halcomb, R.; Danishefsky, S. J.; Wittman, M. *US Patent* 5104982, **1992**, 14.
119. Rivero-Cruz, J. F.; García-Aguirre, G.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Mata, R. "Conformational Behavior and Absolute Stereostructure of Two Phytotoxic Nonenolides from the *Fungus Phoma Herbarum*". *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337-5344.
120. Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. "Preparation of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy- β -glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) and some derivatives thereof". *Carbohydr. Res.*, **1977**, *58*, 79-87.
121. Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. "Pyrolytic production and decomposition of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy- β -D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose". *Carbohydr. Res.*, **1976**, *46*, 149-154.
122. Breitmaier, E. "Structure Elucidation By NMR In Organic Chemistry: A Practical Guide". John Wiley & Sons: Chichester, **2002**.
123. Halpern, Y.; Hoppesch, J. P. "A mass spectrometry study of levoglucosenone". *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1556-1557.
124. Brimacombe, J. S.; Hunedy, F.; Mather, A. M.; Tucker, L. C. N. "Studies related to the synthesis of derivatives of 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-D-erythro-hexose (purpurosamine C), a component of gentamicin C1a". *Carbohydr. Res.*, **1979**, *68*, 231-238.
125. Kürti, L.; Czakó, B. "Strategic Applications of Name Reactions in Organic Synthesis". *Elsevier Academic Press*, **2005**, 268-269.
126. Gemal, A. L.; Luche, J. L. "Lanthanoids in organic synthesis. The reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects". *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454-5459.
127. Cockerill, A. F.; Davies, G. L.; Harden, R. C.; Rackham, D. M. "Lanthanide shift reagents for nuclear magnetic resonance spectroscopy". *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 553-588.
128. Matsumoto, K.; Ebata, T.; Matsushita, H. "Method of Manufacturing D-Allosan". United States Patent. Patent Number: **19955**, 457, 192.
129. Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.*, **1822**, *35*, 173.
130. Kathrin-Maria, R. "Xanthates". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
131. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. "A new method for the deoxygenation of secondary alcohols". *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, *1*, 1574-1585.
132. Tschugaeff, L. "Ueber das Thujen, ein neues bicyclisches Terpen". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, *33*, 3118-3126.
133. Hartwig, W. "Modern methods for the radical deoxygenation of alcohols". *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2609-2645.
134. Crich, D.; Quintero, L. "Radical chemistry associated with the thiocarbonyl group". *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1413- 1432.

135. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. "A Practical Modification of the Barton-McCombie Reaction, and Radical O- to S- Rearrangement of Xanthates". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9435-9438.
136. Gurjar, M. K.; Ravindranadh, S. V.; Sankar, K.; Karmakar, S.; Cherian, J.; Chorghade, M. S. "Synthesis of spirocycles via ring closing metathesis of heterocycles carrying *gem*-diallyl substituents obtained *via* ring opening of (halomethyl) cyclopropanes with allyltributyltin". *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 1366-1373.
137. Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. "On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems". *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2247-2255.
138. VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. "An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to cis-1,2-glycols using Tertiary Amine Oxides as the Oxidant". *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 23, 1973-1976.
139. Nativi, C.; Roelens, S.; J. Clayden. "Science of Synthesis" *Thieme: Stuttgart*, **2008**, 36, 757-762.
140. Sundermeier, U.; Döbler, C.; Beller, M.; Bäckvall, E. "Modern Oxidation Methods". *Wiley-VCH: Weinheim*, **2004**, 1-20.
141. Haines, A. H.; Trost, B. M.; Fleming, S. V. "Comprehensive Organic Synthesis". *Pergamon Press: Oxford*, **1991**, 7, 437-444.
142. Plietker, B.; Niggemann M. "An Improved Protocol for the RuO₄-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins". *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3353-3356.
143. Spanevello, R. A. "Estudio sobre la Síntesis de la Unidad Espirobenzofuránica en los Metabolitos Tóxicos del Alga *Stypopodium Zonale*". Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Rosario Rosario-Argentina, **1986**.
144. Marco, J. L.; Hueso-Rodríguez, J. A. "Synthesis of optically pure 1-(3-furyl)-1,2-dihydroxyethane derivatives". *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2459-2462.
145. J. Pearson, W. R. Roush in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*. John Wiley & Sons: The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, England, **1999**, 260.
146. Mamaghani, E. L.; Setamdideh, D. "Reduction of Aldehydes and Ketones with LiBH₄ Under Microwave Irradiation". *Orient. J. Chem.*, **2013**, 29, 953-955.
147. K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski, "p-methoxyphenylacetonitrile". *Org. Synth.*, **1956**, 36, 50.
148. https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_105-13-5_1HNMR.htm
149. Reina, J. J.; Rojo, J. "Synthesis of 2-azidoethyl α-D-mannopyranoside orthogonally protected and selective deprotections". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2475-2478.
150. Tulshian, D. B.; Tsang, R.; Fraser-Reid, B. "Out-of-Ring Claisen Rearrangements are Highly Stereoselective in Pyranoses: Routes to gem -Dialkylated Sugars". *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2347-2355.
151. Llompart, D. "Diseño y desarrollo de materiales quirales a partir de celulosa". Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Rosario Rosario-Argentina, **2015**.

152. Jones, S. S.; Reese, C. B. "Migration of t- Butyldimethylsilyl Protecting Groups". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2762-2764.
153. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis". *John Wiley & Sons: U.S.A.* **1999**.
154. McDonald, I. A.; Nyce, P. N.; Jung, M. J.; Sabol, S. J. "Synthesis of DL-2-fluoromethyl-tyrosine and DL-2-difluoromethyl-p-tyrosine as potential inhibitors of tyrosine hydroxylase". *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 887-890.
155. Varki, A. "Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct". *Glycobiology*, **1993**, 3, 97-130.
156. Codée, J. D. C.; Litjens, R. E.; Van den Bos, L. J.; Van der Marel, G. A. "Thioglycosides in sequential glycosylation strategies". *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 769-782.
157. Palomino, E. P. "Liberación de fármacos a través de O-glicósidos". *Revista colombiana de ciencias químico-farmacéutica*. **2001**, 20, 5-8.
158. Barresi, F.; Hindsgaul, O. "Glycosylation methods in oligosaccharide synthesis" *Modern Synthetic Methods*, **1995**, 7, 281-330.
159. Wang, L.; Sakairi, N.; Hiroyoshi, K. "Thioacetolysis Reactions of 1,6-Anhydro- β -D-Glucopyranose Derivatives". *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, 9, 441-450.
160. Kaeothip, S.; Demchenko, A. "Synthesis of 2-azidoethyl α -D-mannopyranoside orthogonally protected and selective deprotections". *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 1371-1378.
161. Sinaý, P. "Recent advances in glycosylation reactions ". *Pure & Applied Chem.*, 1991, 63, 519-528.
162. Vedejs, E.; Wu, E.S.C. "Synthesis of olefins from thionocarbonates by an alkylation-reduction sequence". *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3641-3645.
163. De Castro, M.; Marzabadi, C. H. "Preparation and reactions of iodo sugars". *Tetrahedron*. **2010**, 66, 3305.
164. Kaeothip, F.; Akins, S. J.; Demchenko, A. V. "On the stereoselectivity of glycosidation of thiocyanates, thioimidates, and thioglycosides". *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 2146-2150.
165. Adinolfi, M.; Parrilli, M.; Barone, G.; Laonigro, G.; Mangoni, L. "Iodohydrins and iodohydrin esters. VI. A general procedure for the preparation of trans-1, 2-iodocarboxylates". *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 40, 3661.
166. Yamada, H.; Hayashi, T. "A substrate-unspecified glycosylation reaction promoted by copper (II) trifluoromethanesulfonate in benzotrifluoride". *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 581-585.
167. Takatania, M.; Nakanoa, J.; Araia, M. A.; Ishiwataa, A.; Ohtac, H; Ito, Y. "Accelerated glycosylation under frozen conditions". *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3929-3932.
168. Choi, T. J.; Baek, J. Y.; Bae Jeon, H.; Kimm K. S. "A new efficient glycosylation method employing glycosyl pentenoates and PhSeOTf". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9191-9194.
169. Tian, Q.; Dong, L.; Ma, X.; Xu, L.; Hu, C.; Zou, W.; Shao, H. J. "Stereoselective Synthesis of 2-C- Branched (Acetylmethyl) Oligosaccharides and Glycoconjugates: Lewis Acid-

- Catalyzed Glycosylation from 1,2-Cyclopropaneacetylated Sugars". *Org. Chem.* **2011**, *76*, 1045-1053.
170. Yang, Z.; Cao, H.; Hu, J.; Shan, R.; Yu, B. 1→2 Migration and concurrent glycosidation of phenyl 1-thio- α -mannopyranosides via 2,3-O-cyclic dioxonium intermediates. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 249-254.
 171. Pougny, J-R., "Anomeric Xanthates: A New Activation of the Anomeric Center for Rapid Glycosylation". *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, *5*, 529-535.
 172. Marra, A.; Gauffeny, F.; Sinay, P. "A novel class of glycosyl donors: anomeric S-xanthates of 2-azido-2-deoxy-D-glactopyranosyl derivatives". *Tetrahedron.*, **1991**, *47*, 5149-5160.
 173. Konradsson, P.; Udodong, U.E.; Fraser-Reid, B. "Iodonium promoted reactions of disarmed thioglycosides". *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4313-4316.
 174. Boudjouk, P.; Han, B. H. "Organic sonochemistry. Ultrasound promoted coupling of chlorosilanes In the presence of lithium wire". *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3813-3814.
 175. Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. J. "Deoxygenative Functionalization of Hydroxy Groups via Xanthates with Tetraphenyldisilane". *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2816-2819.
 176. Zhu, X.; Schmidt, R. R. "Efficient Synthesis of S-Linked Glycopeptides in Aqueous Solution by a Convergent Strategy". *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 875-887.
 177. Driguez, H. "Thiooligosaccharides as Tools for Structural Biology". *Chembiochem.* **2001**, *2*, 311-318.
 178. Yuasa, H.; Izumi, M.; Hashimoto, H. "Thiosugars: Potential Glycosidase Inhibitors". *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 76-86.
 179. Borges de Melo, E.; Da Silveira Gomes, A.; Carvalho, I. " α -and β -Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity". *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10277-10302.
 180. Szilágyi, L.; Varela, O. "Non-conventional Glycosidic Linkages: Syntheses and Structures of Thiooligosaccharides and Carbohydrates with Three-bond Glycosidic Connections". *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 1745-1770.
 181. Comba, M. B.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Spanevello, R. A.; Giordano, E. D. V. "Synthesis of a 3-Thiomannoside". *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1748-1751.
 182. Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A. "An Update of the Rules for Pyranoside Sulfonate Displacement". *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4838-4841.
 183. Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A. "Rules and Stereoelectronic Guidelines for the Anionic Nucleophilic Displacement of Furanoside and Furanose O-Sulfonates". *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1738-1741.
 184. Richardson, A. C. "Nucleophilic replacement reactions of sulphonates". *Carbohydr. Res.*, **1969**, *10*, 395-402.
 185. Simiand, C.; Samain, E.; Martin, O. R.; Driguez, H. "Sucrose analogues modified at position 3: chemoenzymatic synthesis and inhibition studies of dextransucrases". *Carbohydr. Res.*, **1995**, *267*, 1-15.

186. Cumpstey, I.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D. "Carbasugar–thioether pseudodisaccharides related to N-glycan biosynthesis". *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 454-459.
187. Laak, K. V.; Scharf, H-D. "Synthesis of methyl 2,6-dideoxy-4-thio- α -D-ribo-hexopyranoside, a new thio sugar found in calicheimicins". *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4505-4506.
188. Saravanan P.; Singh V.K. "An Efficient Method for Acylation Reactions". *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2611-2614.
189. Patai, S. "The Chemistry of the Thiol Group"; John Wiley & Sons: Great Britain, **1974**.
190. Cleland, W. W. "Dithiothreitol, a new protective reagent for SH groups". *Biochemistry.* **1964**, *3*, 480–482.
191. Rajaram, S.; Purushothama Chary, K.; Iyengar, D.S. "Reductions using LiCl/NaBH₄: A rapid and efficient cleavage of organic disulfides to mercaptans". *Indian J. Chem.*, **2001**, *40B*, 622-624.
192. Maiti, S. N.; Spevak, P.; Singh, M. P.; Miceticht, R. G.; Reddy, A.V. N."Reductive cleavage of symmetrical disulfides with hidrazines". *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 575-581.
193. Repetto, E.; Manzano, V. N. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. "Synthesis of branched dithiotrisaccharides via ring-opening reaction of sugar thiiranes" *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 253-265.
194. Arnold, R.C.; Lien, A. P.; Alm, R.M. "The Action of Lithium Aluminum Hydride on Organic Disulfides" *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 731–733.
195. Sharipov, B. T.; Krasnoslobodtseva, O. Y.; Spirikhin, L. V.; Valeev, F. A. "Cleavage of the 1,6-anhydro bridge in the levoglucosenone adduct with isoprene and its derivatives". *Russ. J. Org. Chem.*, **2010**, *46*, 129-137.
196. Giordano, E. D. "Estudio sobre la obtención de unidades estructurales quirales a partir de biomasa y su empleo en síntesis". Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Rosario Rosario-Argentina, **2014**.
197. Zottola, M.; Rao, B. V.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 969-970.
198. Park, S. S.; Hsieh, H-Wu; Gervay-Hague, J. "Anomeric O-Functionalization of Carbohydrates for Chemical Conjugation to Vaccine Constructs". *Molecules.* **2018**, *23*, 1742-1765.
199. Demchenko, A. V. "Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoseltivity and Therapeutic Relevance". Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
200. Endo, T.; Oda, K.; Mukaiyama, T. "Facile conversion of thiolesters into thiols using cysteamine". *Chem. Lett.*, **1974**, *3*, 443-444.
201. Defaye, J.; Guillot, J. M. "A convenient synthesis for anomeric 2-thioglucobioses, 2-thiokojibiose and 2-thiosophorose". *Carbohydr. Res.* **1994**, *253*, 185-194.
202. Schou, Ch.; Rasmussen, G.; Schulein, M.; Driguez, H. "4-Thiocellooligosaccharides: Their Synthesis and use as Inhibitors of Cellulases". *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 743-752.
203. Blanc-muesser, M.; Vigne, L.; Driguez, H. "Spacer-modified disaccharide and pseudo-trisaccharide methyl glycosides that mimic maltotriose, as competitive inhibitors for

- pancreatic alpha-amylase: a demonstration the "clustering effect of Michele". *Carbohydr. Res.*, **1992**, 224, 59-71.
204. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. "*Purification of laboratory chemicals*"; 4th Ed.; Butterworth Heinemann: Oxford; Boston, **1996**.
 205. Shu, P.; Zeng, J.; Tao, J.; Zhao, Y.; Yao, G.; Wan, Q. "Selective S-deacetylation inspired by native chemical ligation: practical syntheses of glycosyl thiols and drug mercapto-analogues". *Green Chem.*, **2015**, 17, 2545-2551.
 206. Dawson, P. E.; Muir, T.W.; Clark-Lewis, L.; Kent, S. B. H. "Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation". *Science*, **1994**, 266, 27-30.
 207. Ch, R.; Tyagi, M.; Ramrao Patil, P.; Kartha, K. P. R. "DABCO: an efficient promoter for the acetylation of carbohydrates and other substances under solvent-free conditions". *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5841-5846.
 208. Descroix, K.; Wagner, G.K. "The first C-glycosidic analogue of a novel galactosyltransferase inhibitor". *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1855-1863.
 209. Vankayalapati, H.; Singh, G. "Stereoselective synthesis of α -L-Fucp-(1,2)- and -(1,3)- β -D-Galp(1)- 4-methylumbelliferone using glycosyl donor substituted by propane-1,3-diyl phosphate as leaving group". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2187-2193.
 210. Chittenden, G. J. F. "A simplified synthesis of a-D-galactopyranose 1,3,4,6-tetraacetate". *Carbohydr. Res.*, **1988**, 183, 140-143.
 211. Roy, D. K.; Bordoloi, M. "Irradiation Montmorillonite K-10 as a Reusable Catalyst for Fischer Type of Glycosylation under Microwave Irradiation". *J. Carbohydr. Chem.*, **2008**, 27, 300-307.
 212. Santra, S.; Jonas, E.; Bourgault, J.P.; El-Baba, T.; Andreana, P. R. "Kinetic Products Under Thermal Conditions: Rapid Entry into α / β -D-Galactofuranosides Using Microwave Irradiation and Selective Lewis Acids". *J. Carbohydr. Chem.*, **2011**, 30, 27-40.
 213. Kumar, A.; Geup, Y.; Sunmidt, R. "Intramolecular Glycosidation by Click Reaction Mediated Spacer Generation Followed by Spacer Cleavage" *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 35, 6846-6851. Supporting material.
 214. Horton, D.; Lauterback, J. H. "Relative Reactivities of Hydroxyl Groups in Carbohydrate Derivatives. Specific Nuclear Magnetic Resonance Spectral Assignments of Acetyl Groups in Methyl α -D-Glucopyranoside Tetraacetate and Related Derivatives". *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 86-92.
 215. Li, J.; Wang, Y. "An Efficient and Regioselective Deprotection Method for Acetylated Glycosides Method for Acetylated Glycosides". *Synth. Commun.* **2004**, 34, 211-217.
 216. Jia Lu Xue, J. L.; Cecioni, S.; He, L.; Vidal, S.; Praly, J. P. "Variations on the SnCl₄ and CF₃CO₂Ag-promoted glycosidation of sugar acetates: a direct, versatile and apparently simple method with either α or β stereocontrol". *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 1646-1653.
 217. Aich, U.; Loganathan, D. "Stereoselective single-step synthesis and X-ray crystallographic investigation of acetylated aryl 1,2-trans glycopyranosides and aryl 1,2-cis C2 hydroxy-glycopyranosides". *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 19-28.

218. Hicks, D. R.; Fraser-Reid, B. "Selective Sulphonylation with *N*-Tosylimidazole. A One-Step Preparation of Methyl 2,3-Anhydro-4,6-O-benzylidene- α -mannopyranoside". *Synthesis.*, **1974**, 3, 203.
219. Spanevello, R. A.; Saavedra, D. D. "Improved preparation of methyl 4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside". *Org. Prep. Proced. Int.*, **1999**, 31, 460-462.
220. Mangione, M. I. "El camino de los azúcares hacia la síntesis enantioespecífica de productos naturales biológicamente activos y análogos relacionados". Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Rosario Rosario-Argentina, **2006**.
221. Bouzide, A.; Sauve, G. "Highly Selective Silver(I) Oxide Mediated Monoprotection of Symmetrical Diols". *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5945-5948.
222. Garegg, P. J.; Inversen, T.; Oscarson, S. "Monobenzylation of diols using phase-transfer catalysis". *Carbohydr. Res.*, **1976**, C12-C14, 50.
223. McCloskey, Ch. M. "Benzyl ethers of sugars". *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1957**, 12, 137-156.
224. Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. "Microscale cleavage reaction of (phenyl)benzyl ethers by ferric chloride". *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3823-3824.
225. Mulzer, J.; Schlhörn, B. "Multiple 1,2-O,O-Shift of tert-Butyldiphenylsilyl Groups in Polyols". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 431-432.
226. Zhang, W.; Robins, M. J. "Removal of silyl protecting groups from hydroxyl functions with ammonium fluoride in methanol". *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1177-1180.
227. Hogrefe, R. I.; McCaffrey, A. P.; Borozdina, L. U.; McCampbell, E. S.; Vaghefi, M. M. "Effect of excess water on the desilylation of oligoribonucleotides using tetrabutylammonium fluoride". *Nucleic Acids Res.*, **1993**, 21, 4739-4741.
228. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. "The Xanthate Route to Amines, Anilines, and Other Nitrogen Compounds. A Brief Account". *Synlett.*, **2016**, 27, 680-701.
229. Vanhorenbeke, B.; Vriamont, C.; Pennetreau, F.; Devillers, M.; Riant, O.; Hermans, S. "Radical Addition of Xanthates on Carbon Nanotubes as an Efficient Covalent Functionalization Method". *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 852-856.
230. Robbe, Y.; Fernández, J. P.; Dubief, R.; Chapat, J-P.; Sentenac- Roumanou, H.; Fatome, M.; Laval, J-D.; Subra, G. "Comparative radioprotective activity of various pentagonal compounds with two heteroatoms". *Eur. J. Med. Chem.*, **1982**, 17, 235-240.
231. Motokucho, S.; Itagaki, Y.; Sudo, A.; Endo, T. "Synthesis of a novel cyclic 5-membered dithiocarbonate (DTC) having hydroxy group and its application to terminal functionalization of polyurethane". *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, 3711-3717.
232. Maggi, R.; Malmassari, C.; Oro, C.; Pela, R.; Sartori, G.; Soldi, L. "Reaction between Epoxides and Carbon Disulfide under Hydrotalcite Catalysis: Eco Compatible Synthesis of Cyclic Dithiocarbonates". *Synthesis.*, **2008**, 1, 53-56.
233. North, M.; Villuendas, P. "Aluminium(salen) and Tetrabutylammonium Bromide Catalysed Synthesis of Cyclic Di- and Trithiocarbonates from Epoxides and Carbon Disulfide". *Synlett.*, **2010**, 4, 623-627.

234. S. Hayashi, M. Furukawa, Y. Fujino, T. Nakao, K. Nagato, "Reactions of Epoxides. I. Synthesis of Trihiocarbonate by the Reaction of Epoxide with Alkali Xanthate". *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 1594-1597.
235. Uenishi, J.; Motoyama, M.; Nishiyama, Y.; Wakabayashi, S. "Stereocontrolled preparation of cyclic xanthate; a novel synthetic route to 4-thifuranose and 4'-thionucleoside". *Chem. Commun.* **1991**, 1421-1422.
236. Uenishi, J.; Motoyama, M.; Nishiyama, Y.; Hirota, Y.; Kubo, Y. "Intramolecular Ring Opening of a 2,3-Epoxy Alcohol by a Xanthate Anionic Center; Stereospecific Preparation of 2-Mercapto- 1,3- diol Units" *Heteroat. Chem.* **1994**, 5, 51-60.
237. Uenishi, J.; Kubo, Y. "An Extremely Mild Jksulfurization of Thihnes; An Efficient Transformation from Geraniol to (+)- and (-)-Linalool". *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6697-6700.
238. Uenishi, J.; Motoyama, M.; Takahashi, K. "Asymmetric Synthesis of D- and L-2-Deoxy-4-thioriboses". *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, 5, 101-110.
239. Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Takatani, M.; Viti, S. M.; Walker, F. J.; Woodard, S. S. "Stereo and regioselective opening of chiral 2,3-epoxy alcohols. Versatile routes to optically pure natural products and drugs. Unusual kinetic resolutions". *Pure & Appi. Chem.*, **1983**, 55, 589-604.
240. Newth, F. H. "Sugar Epoxides". *Q. Rev. Chem. Soc.* **1959**, 13, 30-47.
241. Pena, P. C. A.; Roberts, S. M. "The Chemistry of Epoxy Alcohols". *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 555-571.
242. Matsumoto, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Okano, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. "Synthesis of 1, 6: 3, 4-dianhydro- β -D-talopyranose from levoglucosenone: epoxidation of olefin via trans-iodoacetoxylation". *Heterocycles.*, **1992**, 34, 1935-1947.
243. Matsumoto, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Okano, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. "A novel synthesis of 4-deoxy-D-lyxo-hexose ("4-deoxy-D-mannose") from 1,6-anhydro-3,4-dideoxy-fio-glycero-hex-3-enopyranose-2-ulose (levoglucosenone)". *Carbohydr. Res.*, **1993**, 246, 345-352.
244. Jung, M. E.; Kiankarimi, M. "Synthesis of Methylene-Expanded 2',3'-Dideoxyribonucleosid". *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8133-8144.
245. Stevenson, T. T.; Essig, M. G.; Shafizadeh, F. "The crystal structure of an epoxide* of a levoglucosenonecyclopentadiene adduct". *Carbohydr. Res.* **1983**, 118, 261-268.
246. M. Cerny. "*Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications*". Ed. Z. J. Witczak. ATL Press: Mount Prospect, **1994**, 121-146.
247. Ma, X.; Anderson, N.; White, L. V.; Bae, S.; Raverty, W.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. "The conversion of levoglucosenone into isolevoglucosenone". *Aust. J. Chem.* **2015**, 68, 593-599.
248. Lombardi, P. "A rapid, safe and convenient procedure for the preparation and use of diazomethane". *Chem. Ind.*, **1990**, 21, 708.

249. Carvalho, J. F. S.; Silva, M. M. C.; e Melo, M. L. S. "Highly eficiente epoxidation of unsaturated steroids using magnesium bis(monoperoxyphthalate) hexahyrate". *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2773-2781.
250. E. Eliel, S. H. Wilen. "Stereochemistry of Organic Compounds". J. Wiley & Sons, Inc: New York, **1994**, 730.
251. Levy, D. E.; Fügedi, P. "The Organic Chemistry of Sugars". Taylor & Francis Group LLC: New York, **2006**.
252. Mitsunobu, O.; Yamada, Y. "Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts." *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *40*, 2380-2382.
253. Matsumoto, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. "Synthesis of D-allosan from Levoglucosenone". *Heterocycles*, **1991**, *32*, 2225-2239.
254. Grindley, T. B.; Reimer, G. J.; Kralovec, J.; Brown, R. G.; Anderson, M. "Syntheses of 3-deoxy-3-substituted-D-glucose derivatives. Part I. Improvements in preparation of and nucleophilic additions to 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzyl- β -D-allopyranose". *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1065-1071.
255. Sreen, R. "Intermediates and Transition States in Reactions of Allylic and Homoallylic Systems. I. Free Energy Relationships in the Reactions of α -Aryl- γ -methylallyl and α -Methyl- γ -arylallyl *p*-Nitrobenzoates". *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4261-4269.
256. Young, W. G.; Winstein, S.; Goering, H. L. "Allylic Rearrangements. XXXII. The Solvolysis and Intramolecular Rearrangement of α,α -Dimethylallyl Chloride". *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1958-1963.
257. Xu, Y. C.; Bizuneh, A.; Walker, C. "Selective Deprotection of Alkyl Esters Using Magnesium Methoxide". *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 455-458.
258. Gómez-Vidal, J. A.; Forrester, M. T.; Silverman, R. B. "Mild and Selective Sodium Azide Mediated Cleavage of *p*-Nitrobenzoic Esters". *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2477-2479.
259. R. A. Spanevello, R. A.; Pellegrinet, S. C. "Improved Synthesis of Methyl 4,6-O-Benzylidene-3-cyano-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside and Methyl 4,6-O-Benzylidene-2,3-dideoxy-3-C-formyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside". *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3663-3670.
260. Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. "Neighboring-group participation in benzylidene acetal ring-opening of a 2-cyano-2-deoxypyranoside derivative by diethylaluminium cyanide". *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 2177-2183.
261. Jones, K.; McEvoy, J.; Wood, W. W.; Scott, I. L. "The Synthesis and Attempted Cyclation of Some α -Acyloxy Carbohydrate Epoxides". *J. Chem. Res.*, **1987**, *7*, M1774.
262. Niu, Y.; Wang, N.; Cao, X.; Ye, X.-S. "Efficient Formation and Cleavage of Benzylidene Acetals by Sodium Hydrogen Sulfate Supported on Silica Gel". *Synlett* **2007**, *13*, 2116-2120.
263. Michigami, K.; Manami, T.; Masahiko, H. "Cleavage of 4,6-O-Benzylidene Acetal using Sodium Hydrogen Sulfate Monohydrate". *Synthesis*. **2013**, *45*, 1519-1523.

264. Zhu, X.; Dere, R. T.; Jiang, J. "Synthesis of α -S-galactosylceramides with a truncated sphingoid chain". *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4971-4974.
265. Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. "A simplified procedure for the preparation of triphenylmethylethers". *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 95-98.
266. Mubarak, A.; Fraser-Reid, B. "Synthetic Routes to 3-C-Cyano-3-deoxy-D-galactopyranose Derivatives". *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4265-4268.
267. Marcaurelle, L.B.; Bertozzi, C. R. "Chemoselective Elaboration of O-Linked Glycopeptide Mimetics by Alkylation of 3-ThioGalNAc". *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1587- 1595.
268. Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Ramírez, A.; Aragón, F. "3,6-thioanhydro Sugar Derivatives. An Enantiospecific Synthesis of (2R,3R,4S)-3-Benzoyloxy-4-hydroxy-2-[(R)-1-benzoyloxy-4-hydroxy-butyl]thiolane as the Key Intermediate for Thioswainsonine [1]". *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1239-1242.
269. Larin E. A.; Kochubei V.S.; Atroshchenko Y. M. "Regio- and stereoselective synthesis of new diaminocyclopentanol". *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10 2513-2520.
270. Bonner, W.A. "A Convenient Synthesis of Acetyl Sulfide". *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4270-4271.
271. Ding, F.; William, R.; Liu, X. W."Ferrier-Type N-Glycosylation: Synthesis of N-Glycosides of Enone Sugars". *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1293-1299.
272. Iranpoor, N.; Shekariz, M.; Shiriny, F. "Highly Efficient, Regioand Stereoselective Ring Opening of Epoxides and Thiiranes with Ce(OTf)₄". *Synth. Commun.* **1998**, 28, 347-366.
273. Tanveer, K.; Jarrah, K.; Taylor, M. S. "Borinic Acid Catalyzed, Regioselective Chloroacylations and Chlorosulfonylations of 2,3-Epoxy Alcohols". *Org. Lett.* **2015**, 17, 3482-3485.
274. Sharma, I.; Wurst, J. M.; Tan, D. S. "Solvent-Dependent Divergent Functions of Sc(OTf)₃ in Stereoselective Epoxide-Opening Spiroketalizations". *Org. Lett.* **2014**, 16, 2474-2477.
275. Iranpoor, N.; Kazemi, F. "Cerium(IV) Catalysis: Efficient Conversion of Epoxides to Thiiranes". *Synthesis*, **1996**, 821-822.
276. Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; R. Rao, K. "A new an efficient method for the synthesis of thiiranes from oxirane – β cyclodextrin complexes and thiourea in water". *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6523-6526.
277. Kazemi, F.; Kiasat, A. R. "Efficient conversion of epoxides to episulfides with thiourea catalysed with cerium (IV)". *J. Chem. Res. (S)*, **2003**, 290-291.
278. Lázár, L.; Csávás, M.; Tóth, M.; Somsák, L.; Borbás, A. "Thio-click approach to the synthesis of stable glycomimetics". *Chem. Papers*, **2015**, 69, 889-895.
279. Lo Fiego, M. J.; Marino, C.; Varela, O. "Synthesis of galactofuranosyl-(1 \rightarrow 5)-thiodisaccharide glycomimetics as inhibitors of a β -D-galactofuranoside". *RSC Adv.*, **2015**, 5, 45631-45640.
280. Warkentin, J.; Plazuk, D. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III"; Vol.1. Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor, A. Padwa: Pergamon: New York, **2008**, 299-390.

- 281.** Warkentin, J.; Plazuk, D. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III"; Vol.1. Ed.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor, A. Padwa: Pergamon: New York, **2008**, 391-431.
- 282.** Comba, M.B.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A. "A domino epoxide ring opening-xanthate migration reaction. An alternative entry to thiosugars". *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 48, 6848-6856.
- 283.** Vogel, A. I. "A Text Book of Practical Organic Chemistry". Logman, Londres. 4^o Ed. **1978**.
- 284.** Ma, X.; Liu, X.; Yates, P.; Raverty, W.; Banwell, M. G.; Ma, C.; Willis, A. C.; Carr, P. D. "Manipulating the enone moiety of levoglucosenone: 1,3-Transposition reactions including ones leading to isolevoglucosenone". *Tetrahedron*, 2018, 74, 5000-5011.